

CARACTERÍSTICAS NUTRICIONALES DE LOS PACIENTES CON CIRROSIS HEPÁTICA

TESIS DOCTORAL

Presentada por: Marta Hernández Conde

Para optar al grado de Doctor en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid.

Dirigida por:

Dr. José Luis Calleja Panero

Dra. Elba Llop Herrera

Madrid, octubre 2019.

Agradecimientos

Para la elaboración de esta tesis han colaborado diversos especialistas del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, a los que me gustaría dar mi agradecimiento: Enrique Van den Brule y Lucía Gómez-Pimpollo (Servicio de Radiología), Rocío Campos (Servicio de Endocrinología), Julio de la Rúa (Servicio de Rehabilitación) y Ana Royuela (Unidad de Estadística). Además, dar las gracias a Nutrición Médica (Cantabria labs) por facilitarnos los suplementos nutricionales de los pacientes para poder llevar a cabo este proyecto.

Además, quisiera agradecer a todo el Servicio de Gastroenterología y Hepatología el haberme enseñado tanto y la gran calidad humana que han demostrado durante estos años. A Luis Abreu, por demostrarme que la cercanía no está reñida con la sabiduría.

En especial, quiero agradecer a mis compañeros de la Unidad de Hepatología, que me han acogido con cariño y se han convertido en amigos. A Christie Perelló y Luis Rodríguez por ayudarme en la caracterización de los pacientes. A Elba Llop porque ha llevado con mucha paciencia todas mis impaciencias, porque me enseña ciencia todos los días y me demuestra que todo es posible con dedicación y pasión. A Carlos Fernández Carrillo, por mostrarme la importancia de la metodología y la humanidad. Espero seguir aprendiendo de vosotros. Por último, mostrar mi entero agradecimiento a José Luis Calleja, fuente constante de conocimiento y al igual que los padres, siempre ahí cuando se necesita su ayuda. Gracias por tanto.

A mi familia, a mi hermana por aguantar todos estos años de dedicación. A mis padres por hacer posible lo imposible. A Juancho, por su apoyo incondicional en todas mis “locuras”. Gracias por ayudarme a crecer.

A ti, Manuela, espero que este primer año en el que te he hecho la vida un poco complicada, te lo pueda recompensar en un futuro.

Abreviaturas

EH	Encefalopatía hepática
EHM	Encefalopatía hepática mínima
AAR	Aminoácidos de cadenas ramificadas
AAA	Aminoácidos aromáticos
TVP	Trombosis de la vena porta
RI	Resistencia a la insulina
TNF	Factor de necrosis tumoral
IL	Interleuquinas
IMC	Índice de masa corporal
MAMC	<i>Mid-arm muscle circumference</i>
AF	Ángulo de fase
RM	Resonancia Magnética
TC	Tomografía computarizada
GPVH	Gradiente de presión venosa hepático
NEAT	<i>non-exercise activity thermogenesis</i>

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	8
2. HIPOTESIS	34
3. OBJETIVOS	36
4. PACIENTES Y MÉTODOS	38
4.1. Diseño del estudio	39
4.1.1. Caracterización basal	39
4.1.2. Plan de intervención	45
4.2. Cálculo del tamaño muestral	48
4.3. Población de estudio	48
4.4. Variables analizadas	49
4.5. Análisis estadístico	51
4.6. Consideraciones éticas	53
5. RESULTADOS	54
5.1. Características basales de la cohorte global.	55
5.1.1 Características demográficas de los pacientes	56
5.1.2 Características clínicas	56
5.1.3 Características analíticas	57
5.1.4. Evaluación nutricional	60
5.1.5. Evaluación de la sarcopenia	65
5.1.6. Evaluación de Fragilidad	65
5.1.7. Otras evaluaciones	65
5.1.8. Evaluación de trombosis de la vena porta	68
5.2. Seguimiento	69
5.3. Sarcopenia	71
5.3.1. Factores relacionados con sarcopenia	71
Características demográficas	71
Características clínicas.	73
Características analíticas	73
Medidas antropométricas	73
Bioimpedanciometría	74
Dinamometría de mano	75
Otras evaluaciones	75
Análisis Multivariado	76

5.3.2. Correlación entre métodos diagnósticos indirectos y masa muscular medida mediante TC	78
5.3.3. Implicaciones pronósticas	80
5.3.4. Obesidad Sarcopenica	83
5.4. Fragilidad	86
Características demográficas	86
Características clínicas	86
Características analíticas	86
Medidas antropométricas	86
Bioimpedanciometría	86
Análisis multivariado	87
Implicaciones pronósticas	87
5.5. Estudio en la población de Intervención	89
5.5.1. Comparación de características basales del grupo placebo y del grupo con AAR	90
5.5.2. Resultados de la intervención nutricional	91
5.5.3. Implicaciones pronósticas	95
6. DISCUSIÓN	98
Estudio 1: Características nutricionales de los pacientes con cirrosis hepática	99
Estudio 2: Estudio en la población de intervención	109
7. CONCLUSIONES	115
8. BIBLIOGRAFÍA	117
9. ANEXOS	138

INTRODUCCIÓN

La historia natural de las enfermedades hepáticas crónicas se caracteriza por la progresión de la fibrosis y el desarrollo de cirrosis hepática. Una vez establecida la cirrosis, los pacientes pasan de una etapa compensada, frecuentemente asintomática, a una etapa descompensada, marcada por el desarrollo de las complicaciones clínicas de la hipertensión portal e insuficiencia hepática. Aunque el riesgo de mortalidad es muy bajo en la etapa compensada, ésta aumenta marcadamente con la descompensación de la enfermedad.¹

Dentro de las descompensaciones de la enfermedad hepática cabe destacar la encefalopatía hepática (EH), que se trata de una disfunción neurológica que afecta principalmente al cerebro, y está causada por la insuficiencia hepática aguda o crónica y/o la presencia de derivación portosistémica (TIPs). Este síndrome abarca distintas formas de síntomas neurológicos, que van desde las presentaciones subclínicas (EH mínima, EHM) hasta el coma hepático.² La EH afecta al 30%-45% de los pacientes con cirrosis hepática, mientras que la EHM puede afectar a más de la mitad de los pacientes con cirrosis avanzada.^{3,4} En la cirrosis avanzada, el hígado puede ser insuficiente para lograr la eliminación de amonio. Por lo que la única forma de evitar la formación de glutamina dentro de las células neuronales, es convertir el amonio en glutamina en el músculo esquelético. Por el contrario, estos pacientes suelen presentar atrofia muscular, disminuyendo la cantidad de tejido muscular disponible para realizar esta conversión y produciendo una mayor liberación de glutamina en el músculo. La glutamina es un aminoácido transportador de amonio que es convertido a urea por el hígado y excretado por vía renal.

Merli y col.⁵ evidenciaron que la prevalencia de EH y EHM durante la hospitalización era significativamente mayor en los pacientes con pérdida de masa muscular (MAMC <P5) y fuerza (dinamometría de mano <P5). Además, la sarcopenia es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de EH tras la colocación de TIPs.⁶

Los aminoácidos de cadenas ramificadas (AAR) promueven la desintoxicación del amonio en el músculo esquelético, al apoyar la síntesis de glutamina a partir del amonio.⁷ Además, en algunos estudios se ha relacionado la presencia de EHM con sarcopenia y disminución de AAR.⁸

Por otro lado, la trombosis de la vena porta (TVP) no tumoral es una complicación reconocida en pacientes con cirrosis hepática. La TVP aguda se define como la formación reciente de un trombo dentro de la vena porta principal y/o sus ramas. Y puede ser completa o parcial, extendiéndose ocasionalmente a la vena mesentérica superior o a la vena esplénica.⁹ La prevalencia y la incidencia de TVP varía según los diferentes estudios, debido a los diferentes métodos de diagnóstico utilizados y la población estudiada.^{10,11} En particular, los estudios de autopsia informan una prevalencia de TVP del 6-64%. Mientras que la prevalencia disminuye al 0,6%-26% por ecografía, angiografía, cirugía o en estudios en trasplante hepático.^{12,13} Se han informado varios predictores de TVP, como disminución de la velocidad del flujo sanguíneo en la vena porta (<15 cm/s), aumento del volumen de flujo del vaso colateral portosistémico, cirrosis descompensada, edad avanzada o antecedente de TVP.

La obesidad se asocia con el tromboembolismo venoso en la población general.¹⁴ Con respecto a las diferentes mediciones de obesidad: un estudio danés, realizado en una gran cohorte de salud pública, encontró que todas las mediciones de obesidad (IMC, perímetro abdominal, grasa corporal total) fueron predictoras de tromboembolismo venoso.¹⁵ Sin embargo, un estudio de seguimiento noruego, realizado en 6.708 sujetos, mostró que el perímetro abdominal era la medida antropométrica preferible de obesidad para predecir el riesgo de tromboembolismo venoso.¹⁶ Del mismo modo, un estudio francés más reciente, sugirió que un aumento del perímetro abdominal (indicativo de obesidad central) podría ser el principal factor de riesgo de TVP no cirrótica.¹⁷ Por lo tanto, la obesidad central, debido a la acumulación de grasa visceral abdominal, parece ser uno de los principales factores de riesgo de tromboembolismo venoso.¹⁴ Los mecanismos potenciales que juegan un papel en el desarrollo de la TVP son, un tejido adiposo disfuncional inflamado y la propia participación mecánica de la obesidad central.

Dado que la cirrosis hepática es una enfermedad crónica, existe un elevado riesgo de presentar malnutrición. La malnutrición es una afección compleja que incluye, entre otros, la disminución de la masa muscular y el tejido adiposo, la pérdida de peso, el aumento de citoquinas proinflamatorias, la anorexia y la fragilidad.^{18,19} Además, ha sido foco de un esfuerzo global para alcanzar una definición de consenso, pero esta

definición se modifica en función del área clínica.²⁰ Una de las definiciones de malnutrición en pacientes con cirrosis hepática es la *malnutrición proteico calórica*, ya que en estos pacientes existe una depleción tanto de la masa muscular como del tejido adiposo.²¹ La *malnutrición proteico calórica* es un hallazgo relativamente frecuente en estos pacientes. Probablemente afecte al 20% de los pacientes con cirrosis hepática compensada, y a más del 60% de los pacientes con cirrosis hepática más avanzada,²²⁻²⁴ llegando incluso al 65-90% en la serie de Merli y col.²⁵ Esta variabilidad en los datos de prevalencia se debe a los diversos métodos empleados para su evaluación y al estadio de la enfermedad hepática.²⁶ Por otro lado, el término de malnutrición no sólo se refiere a la deficiencia de nutrición, sino también al exceso de ésta. En España, la prevalencia de sobrepeso y obesidad se estima en 48% y 23%, respectivamente.²⁷⁻²⁹ Además, en los pacientes con cirrosis hepática, esta prevalencia también es elevada, llegando hasta el 60% en algunas series. Y, asimismo, se ha evidenciado que tienen un papel importante en la progresión de la enfermedad hepática.^{30,31}

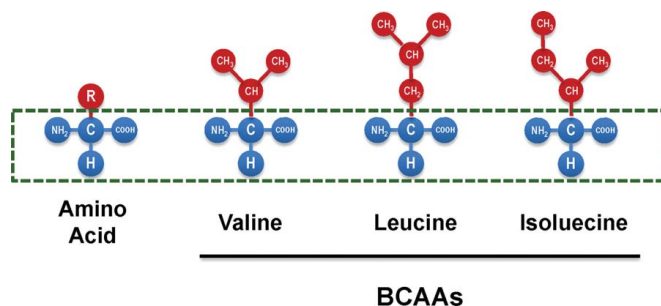
La etiología de la malnutrición en la cirrosis hepática implica múltiples procesos resultantes de trastornos combinados en la ingesta oral, la absorción y el metabolismo de los nutrientes.³² En primer lugar, la ingesta dietética alterada es la principal causa de malnutrición y puede surgir como consecuencia de síntomas gastrointestinales, anorexia, disgeusia y la baja palatabilidad de las comidas (debido a la prescripción de dietas restrictivas en sodio). La anorexia puede desencadenarse por un desequilibrio entre las hormonas orexígenas y anorexígenas, y por el aumento crónico de las citoquinas circulantes. Las náuseas, los vómitos y la saciedad temprana a menudo se relacionan con la presión intraabdominal secundaria a la ascitis. Mientras que la disgeusia puede ser el resultado de la deficiencia de zinc.

En segundo lugar, la malabsorción de nutrientes puede ocurrir en pacientes con cirrosis hepática debido a múltiples factores, cuyos mecanismos se entienden de manera incompleta. La malabsorción de grasa secundaria a la disminución de la producción de ácidos biliares, se produce en las enfermedades hepáticas colestásicas. Por otra parte, la insuficiencia pancreática que frecuentemente coexiste en pacientes con cirrosis hepática alcohólica, la gastropatía y enteropatía de la hipertensión portal, la flora intestinal alterada y el uso crónico de lactulosa, también pueden provocar malabsorción.

En tercer lugar, la cirrosis hepática predispone un estado metabólico catabólico. La principal alteración metabólica conocida con influencia del estado nutricional en los pacientes cirróticos es la alteración de las hormonas que gobiernan la fase anabólica (insulina) y catabólica (glucagón) del metabolismo intermediario. Predominando la fase catabólica, lo que dificulta el almacenamiento de glucógeno, triglicéridos y proteínas, y favorece la glucogenólisis, lipólisis y proteólisis. Además, en la mayor parte de los pacientes cirróticos existe hiperinsulinemia e hiperglucagonemia, con resistencia periférica a la acción de insulina. Por otro lado, los depósitos hepáticos de glucógeno son menores en los cirróticos que en los sujetos sanos, debido a la disminución de la masa hepatocelular funcionante. En consecuencia, el tiempo durante el cual los cirróticos se mantienen normoglucémicos en el ayuno a expensas de la glucogenólisis hepática es más breve de lo normal, 10 horas de ayuno en comparación con los 3 días en sujetos sanos.³³ Este estado hipercatabólico está mediado por citoquinas. Más específicamente, el factor de necrosis tumoral (TNF) y las interleuquinas 1 y 6 (IL1, IL6), que tienen efectos catabólicos en el músculo, tejido adiposo e hígado. Se ha postulado como hipótesis, un paso excesivo de endotoxinas producidas por las bacterias gram negativas a la sangre, debido a un aumento de la permeabilidad intestinal. Estas endotoxinas provocarían la liberación de citoquinas y óxido nítrico, que actuarían como mediadores del estado catabólico, así como del estado hiperdinámico de los pacientes cirróticos.³⁴

Los pacientes con cirrosis hepática son deficitarios en aminoácidos de cadenas ramificadas (AAR: valina, leucina e isoleucina), mientras que los aminoácidos aromáticos (AAA) (fenilalanina, tirosina, triptófano) están elevados.^{35,36} El metabolismo anormal de estos aminoácidos se asocia con la atrofia muscular. Los AAR no solo son un componente de la proteína, sino también una fuente de glutamato, que elimina el amonio mediante la síntesis de glutamina en el músculo esquelético.^{37,38} Y dado que la hiperamonemia tiene un papel fundamental en el desarrollo de sarcopenia de los pacientes con cirrosis hepática, se ha postulado que los AAR (especialmente la leucina) favorecen el anabolismo del músculo esquelético.³⁹

Figura 1. Aminoácidos de cadenas ramificadas



Esta disminución de la relación AAR/AAA está causada por varios factores, entre los que se incluyen: la ingesta nutricional reducida, el hipermetabolismo y la eliminación de amonio en el músculo esquelético.⁴⁰ Además, este desbalance probablemente esté mediado por la alteración en la asociación de la insulina y otras hormonas reguladoras.⁴¹ Parece que la suplementación con AAR mejora el metabolismo de la glucosa en el músculo esquelético, tejido adiposo e hígado,^{42,43} mejorando la resistencia a la insulina (RI).^{44,45} Habu y col.⁴⁶ sugirieron que este desequilibrio de aminoácidos podría producirse en las primeras etapas de la cirrosis hepática, ya que la proporción sérica de AAR/AAA disminuye junto con la progresión de la cirrosis. Por otra parte, se cree que la disminución en la relación AAR/AAA desempeña un papel causal en el desarrollo de EH, al aumentar la captación de AAA en el cerebro y el consiguiente trastorno de neurotransmisión.⁴⁷

Por último, se han propuesto otros factores asociados con la pérdida de masa muscular en la cirrosis hepática, como son las concentraciones bajas de testosterona, los niveles reducidos de hormona de crecimiento en el músculo esquelético y los niveles elevados de amonio.^{48,49} Otro factor importante, es que los pacientes con cirrosis hepática tienden a disminuir la actividad física.^{50,51} Además, Hayashi y col.⁵² sugirieron que los niveles bajos de actividad física en estos pacientes, se asociaban con RI.

La sarcopenia se ha convertido en el "núcleo central" de la evaluación nutricional en los pacientes con cirrosis hepática. Ya que el músculo es crucial para la movilidad, la regulación metabólica de la glucosa y los lípidos, la función cardíaca y respiratoria, la función inmune y la actividad de las citoquinas.

Sarcopenia

A finales de la década de 1980, el concepto de sarcopenia se utilizó para definir la pérdida de masa muscular (origen griego: sarcos = carne, penia = carencia).⁵³ Este concepto fue introducido por los médicos que intentaban aumentar la conciencia sobre la pérdida de masa muscular y fuerza relacionada con la edad (dentro del concepto del síndrome de fragilidad).⁵³ Con el aumento de la conciencia y el conocimiento de la sarcopenia, la definición fue mejorada y se produjo una expansión a áreas distintas de las puramente relacionadas con la edad. En 2016, se reconoció la sarcopenia como una identidad independiente dentro del *International Classification of Diseases-10* (CID-10).⁵⁴ Sin embargo, a pesar del acuerdo sobre la importancia de la sarcopenia, las definiciones actuales todavía no son inequívocas, y se necesita un consenso en cuanto a su definición.^{20,55} La definición más citada hoy en día es la propuesta por *el Grupo de trabajo europeo sobre sarcopenia en personas mayores* (EWGSOP)⁵⁶ y actualizado como *EWGSOP2* en enero de 2019,^{57,58} que incluye la disminución de la masa muscular junto con una disminución de la función muscular (expresada como fuerza o rendimiento disminuidos).

La masa muscular y la fuerza (en paralelo con la densidad mineral ósea) alcanzan su máximo en la edad adulta y, después de una meseta, comienzan a disminuir gradualmente, con una disminución más rápida de la fuerza.^{59,60}

La pérdida del músculo esquelético es una característica común de la malnutrición en pacientes con cirrosis hepática.⁶¹ Su prevalencia varía en función del método diagnóstico utilizado y la población estudiada, estando entre 22-62%.⁶²⁻⁶⁵ En los estudios en los que se utiliza prueba de imagen, la prevalencia es del 43%.⁶⁶

La masa del músculo esquelético depende de diversos factores fisiológicos, entre los que se encuentra: la edad, el sexo y la etnia. La gravedad y la etiología de la enfermedad hepática también afectan a la masa muscular. Siendo las enfermedades colestásica y alcohólica las que más afectan la gravedad de la pérdida muscular, aunque los datos en enfermedad alcohólica no son consistentes.⁶⁷ La disfunción hepatocelular y la derivación portosistémica también producen perturbaciones bioquímicas y hormonales en la cirrosis hepática que contribuyen a la sarcopenia. Parece que hay una asociación entre inflamación y sarcopenia, siendo el TNF- β y la IL-6 los marcadores inflamatorios más estudiados.⁶⁸

En los últimos años se está abogando por la calidad del músculo esquelético. Sin embargo, este término se puede referir a dos conceptos diferentes: la asociación entre la fuerza y la masa (fragilidad), y las características observables de los músculos, como son, la adiposidad intermuscular o intramuscular (*mioesteatosis*). La *mioesteatosis* aumenta con la edad y la grasa corporal, y se asocia con las anomalías metabólicas y disminución de la fuerza y movilidad.⁶⁹ Además, se ha visto que tiene implicaciones en el pronóstico.⁷⁰

Por último, la actual epidemia de obesidad ha creado una nueva condición: la combinación de obesidad y sarcopenia, descrita como *obesidad sarcopénica*.^{71,72} La prevalencia de *obesidad sarcopénica* varía ampliamente según la población investigada. Se estima que es de alrededor el 10% en los pacientes con obesidad,⁷³ y asciende al 30-42% entre los pacientes obesos con cirrosis hepática.⁷¹ Ambas condiciones comparten múltiples vías fisiopatológicas comunes, que pueden conducir a efectos sinérgicos perjudiciales que aceleran la progresión de la sarcopenia.^{71,74-76} Por un lado, la obesidad generalmente ocurre en conjunto con la disminución de la actividad física, lo que puede crear un círculo vicioso de progresión de la sarcopenia.⁷⁷ Y por otro lado, la obesidad también induce la RI e inflamación sistémica, las cuales provocan hipercatabolismo y afectan al efecto anabólico de los músculos, lo que resulta en la estimulación de la eliminación de proteínas y la supresión de la síntesis muscular.⁷⁷⁻⁷⁹

Fragilidad

La fragilidad es una complicación importante de la cirrosis hepática que afecta a 1 de cada 5 pacientes, y se caracteriza por una baja reserva fisiológica y una disminución del estado funcional.⁸⁰ Se trata de un concepto que se originó en la literatura geriátrica y desde entonces se ha validado en cohortes de pacientes ambulatorios con cirrosis hepática.^{80,81}

Para diagnosticar fragilidad se utilizan diversos instrumentos validados.^{82,83} En el campo de la geriatría, se han utilizado: el *Índice de fragilidad de Fried* o la *Batería corta de rendimiento físico* (SPPB, por sus siglas en inglés).^{84,85} El *Índice de fragilidad de Fried* se caracteriza por 5 apartados: pérdida de peso no intencionado, cansancio auto-referido, debilidad (dinamometría de mano), baja velocidad al caminar, y baja actividad física.⁸⁴ Se demostró que el aumento en el *índice de fragilidad de Fried* se asociaba con un

aumento de mortalidad en lista de espera para trasplante hepático, incluso tras ajustar por MELD.⁸⁰ Respecto el *SPPB*, consiste en sentadillas repetidas cronometradas, prueba de equilibrio y una caminata cronometrada de 13 pies, tardando 2-3 minutos en completarse. Aunque el *SPPB* no se correlaciona con la masa muscular medida por tomografía computarizada (TC), éste también predice la mortalidad en la lista de espera para trasplante hepático.^{80,84} Los componentes individuales de estos instrumentos (como la dinamometría de mano) tienen la gran ventaja de ser fáciles de realizar basalmente y en el seguimiento. A pesar de estos hallazgos, no está claro hasta qué punto las medidas de fragilidad tradicionales en esta población de pacientes reflejarían los cambios de la enfermedad hepática primaria. Ya que originalmente, estas medidas, fueron desarrolladas en pacientes mayores de 65 años sin enfermedad hepática conocida, y los componentes del fenotipo de fragilidad pueden diferir entre los pacientes con y sin cirrosis hepática.

Por otro lado, Dunn y col.⁵¹ encontraron que las *evaluaciones subjetivas* fallan en el diagnóstico de fragilidad. Por lo que, en 2017, Lai y col.⁸⁶ crearon un índice pronóstico de fragilidad (*Liver Frailty index*) para pacientes con cirrosis hepática en lista de espera para trasplante hepático (FrAILT study). Este índice consiste en: fuerza de agarre, sentadillas y equilibrio. Además, crearon una calculadora online (<http://liverfrailtyindex.ucsf.edu>).

Respecto a la etiología, existe un creciente reconocimiento de que la inactividad física es el principal factor de riesgo para fragilidad.^{80,87,88} Por lo que la fragilidad podría ser un factor de riesgo modificable, con respuesta al apoyo nutricional intensivo y el ejercicio físico dirigido.⁸⁷ La cuestión es si una identificación temprana y precisa, junto con una intervención efectiva para mejorar la inactividad, podrían mitigar sus efectos adversos sobre la fragilidad.

Otros aspectos nutricionales

1. Déficit de zinc

La deficiencia de zinc se atribuye a la disminución de la ingesta y al aumento de la excreción urinaria inducida por el tratamiento con diuréticos en pacientes con edema o ascitis.⁸⁹ El zinc está involucrado en varios procesos fisiológicos relacionados con la salud.⁹⁰ Entre las acciones del zinc, están las relacionadas principalmente con sus

propiedades catalíticas. Además, sirve como cofactor enzimático en la regulación del metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas. Éste puede alterar el estrés oxidativo, y se asocia con los procesos inmune innato y adaptativo. Por otro lado, también presenta efectos antiapoptóticos y antiinflamatorios. Además, el déficit de zinc es la deficiencia de micronutriente más común en pacientes alcohólicos. Y en estos pacientes, este déficit puede agravar la lesión hepática inducida por el etanol y la esteatosis, debido a una capacidad limitada para mitigar el estrés oxidativo.^{91,92}

En la cirrosis hepática, la medición de zinc en suero es un marcador menos sensible y específico para el diagnóstico de déficit de zinc que en pacientes sanos. Debido a que en plasma el 80% del zinc se une a la albúmina, su déficit se correlaciona con bajas concentraciones de albúmina.⁹⁰ Además, el conjunto de zinc en plasma es solo el 0,1% del conjunto corporal total, por lo que puede sufrir modificaciones por influencias diurnas o dietéticas. Asimismo, el uso de diuréticos y lactulosa, también se relaciona con la disminución de las concentraciones de zinc. Y por último, la infección puede disminuir las concentraciones séricas de zinc como fenómeno adaptativo, a través de la redistribución de zinc en los tejidos.⁹³

2. Osteodistrofia hepática

La "osteodistrofia hepática", que incluye osteoporosis y osteopenia, se ha utilizado durante años para describir la enfermedad ósea de pacientes con enfermedad hepática. Y desde hace tiempo, se reconoce como una complicación de la cirrosis, especialmente en pacientes con enfermedad colestásica.⁹⁴

El diagnóstico de osteoporosis se basa en la densidad mineral ósea, que habitualmente se mide con densitometría ósea.⁹⁵

La osteoporosis es común en pacientes con enfermedad hepática crónica.⁹⁶ Aunque su prevalencia depende principalmente de la selección de pacientes y los criterios diagnósticos utilizados.⁹⁷

La densidad mineral ósea depende del equilibrio entre dos procesos opuestos: la resorción ósea originada por los osteoclastos y la formación ósea inducida por los osteoblastos. Como consecuencia, si la resorción excede la formación, existe un balance negativo que resulta en la pérdida ósea.⁹⁸ Sin embargo, no queda claro qué predomina en los pacientes con enfermedad hepática.⁹⁹

La edad es uno de los factores más importantes relacionados con la osteoporosis y la osteopenia.¹⁰⁰ El hipogonadismo es otro factor de riesgo establecido para la osteoporosis. Este hipogonadismo se acelera en las enfermedades hepáticas crónicas, debido a la reducción de la liberación hipotalámica de gonadotropinas y al fallo gonadal primario.¹⁰¹ Además, los pacientes con cirrosis hepática a menudo presentan deficiencia de vitamina D,¹⁰² siendo los pacientes con enfermedad hepática alcohólica los que tienen más probabilidad de desarrollar *osteodistrofia hepática*.¹⁰³

Factores de riesgo de Osteoporosis
Consumo de alcohol
Fumar
IMC menor de 19 kg/m ²
Hipogonadismo en hombres
Menopausia precoz (menores de 45 años)
Amenorrea secundaria durante más de 6 meses
Antecedentes familiares de fracturas por osteoporosis
Tratamiento con corticoides (5mg/día o más de prednisona durante 3 o más meses)
Edad avanzada

Las caídas y fracturas son complicaciones frecuentes en los pacientes con cirrosis hepática, y una causa habitual de complicaciones, hospitalizaciones y deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud.^{104,105}

La prevalencia de fracturas vertebrales está entre 7-35%, siendo más frecuente en mujeres postmenopáusicas y en pacientes en tratamiento con corticoides.¹⁰⁶⁻¹¹¹ Por otro lado, las fracturas periféricas son menos frecuentes (10%).⁹⁶

Dado que la osteoporosis es asintomática hasta que se produce fractura, y que se ha visto un peor pronóstico tras éstas en pacientes con cirrosis hepática, un diagnóstico temprano es la clave para el manejo adecuado de estos pacientes. Algunos estudios sugieren que, en pacientes cirróticos, la edad para iniciar el protocolo con densitometría ósea debe ser más precoz, aunque no establecen una edad de corte.¹¹²

Diagnóstico del estado nutricional

A pesar de la importancia del estado nutricional en pacientes con cirrosis hepática, no existe un *estándar oro* para su evaluación. No obstante, en pacientes con cirrosis y elevado riesgo de malnutrición, se recomienda cribado de malnutrición cada 1-6 meses en pacientes ambulatorios, y en los pacientes ingresados, al ingreso y periódicamente durante su hospitalización.¹¹³ Dos simples criterios estratifican los pacientes como alto riesgo de presentar malnutrición: el bajo peso ($\text{IMC} < 18,5 \text{ kg/m}^2$) y la cirrosis hepática descompensada (Child-Pugh C).^{113,114}

Una herramienta sencilla para utilizar en la consulta, es la antropometría. Para evaluar el estado nutricional de un individuo, ésta se basa en la medición de sus dimensiones físicas. Los indicadores antropométricos que habitualmente se emplean son: peso, talla, circunferencias y pliegues cutáneos.

Sin embargo, los puntos de corte de los valores antropométricos que habitualmente se utilizan en los estudios, se obtienen a partir de medidas estándar para sujetos sanos. Asimismo, se deben considerar otras limitaciones, como: la variabilidad interobservador, las variaciones en la compresibilidad e hidratación de la piel, la presencia de obesidad o descompensación hídrica que puede enmascarar la pérdida de masa muscular y, por lo tanto, subestimar la prevalencia y la gravedad de la malnutrición en estos pacientes con cirrosis hepática.¹¹⁵ Por lo que se recomienda que las mediciones antropométricas sean confirmadas por un profesional capacitado.¹¹⁶

- Índice de Masa Corporal (IMC): La interpretación del peso en relación con la talla debe efectuarse con prudencia. En algunos casos, la ascitis, la presencia de edema o la deshidratación pueden proporcionar falsos resultados. Por ello, en algunos estudios se ha utilizado el *peso seco*. Éste se estima al restar del peso, la ascitis y el edema que se conoce de la información obtenida durante la evaluación clínica, los valores de peso previamente registrados y el volumen de ascitis drenado.²⁶ A pesar de tener buena correlación inter-observador, el *peso seco* todavía no está validado. Además, el IMC no considera la distribución de la grasa corporal.¹⁵ Por lo que en pacientes con obesidad, la pérdida de masa muscular puede estar enmascarada por el tejido adiposo si se utiliza para su evaluación el IMC.

- Pliegue cutáneo tricipital: Principalmente estima la grasa corporal, pero es muy impreciso.
- Circunferencia del brazo: Permite conocer la cantidad de masa muscular a través de MAMC (*Mid-arm muscle circumference*; $MAMC = CB - (PCT \times 0,314)$). El diagnóstico de sarcopenia se puede establecer cuando este valor está por debajo del percentil 10 de una población de referencia.¹¹⁷

Los marcadores bioquímicos que se obtienen de la analítica de sangre, evalúan el estado nutricional a través de la reserva de nutrientes y de las pruebas funcionales (como las inmunológicas). Pero no son de gran utilidad en pacientes con cirrosis hepática.¹¹⁸⁻¹²⁰

Otras herramientas son las encuestas de evaluación nutricional. Entre las que se encuentra la *Valoración Global Subjetiva*, que se basa en datos derivados de la historia clínica y el examen físico del paciente.^{24,121} Pero parece que esta encuesta, en pacientes con cirrosis hepática, infraestima la prevalencia de sarcopenia.^{66,114,122,123} Por lo que en 2016 se diseñó el *Royal Free Hospital-nutritional prioritizing tool* (RFH-NPT), el cual se relaciona con el deterioro clínico, la gravedad de la enfermedad hepática, y las complicaciones clínicas.¹²⁴ A pesar de estas ventajas, esta encuesta no es adecuada, ya que se basa en el juicio subjetivo del paciente y tiene un bajo valor predictivo negativo.¹²⁵

Además, en la consulta disponemos del análisis de impedanciometría bioeléctrica. La bioimpedanciometría es una técnica simple, no invasiva y reproducible, que mide la composición corporal basándose en las propiedades conductivas de los tejidos corporales.¹²⁶ El músculo esquelético es un componente importante del cuerpo con baja resistencia y, por lo tanto, es un conductor dominante.¹²⁷ Se ha validado el uso de la bioimpedanciometría con la resonancia magnética (RM) en pacientes añosos.¹²⁸ Pero se necesitan estudios comparando esta técnica con TC y en pacientes con cirrosis hepática. La bioimpedanciometría utiliza la resistencia del cuerpo (R), es decir, la oposición del tejido al paso de la corriente eléctrica y la reactancia (Xc), es decir, el efecto de resistencia producido por la interfaz de los tejidos y las membranas celulares. De la

relación entre estos dos componentes, surge el ángulo de fase ($AF = \text{arc-tangent } X_c/R \times 180^\circ/\pi$).¹²⁹

El AF derivado de la bioimpedanciometría es un marcador nutricional que refleja la integridad de las membranas celulares y la distribución celular del agua, lo que en términos nutricionales se traduce en masa muscular y grasa. Por lo tanto, valores del AF por debajo del límite establecido para la población, se consideran diagnósticos de malnutrición, y, además, no se ve afectado por la sobrecarga de líquidos.^{19,130}

Se han propuesto puntos de corte de referencia en el AF para el diagnóstico de malnutrición en diferentes enfermedades. En pacientes con cirrosis hepática de cohortes brasileñas y alemanas se han propuesto valores de 5,18°, 5,4° y más recientemente, el valor $\leq 4.9^\circ$ se identificó como el mejor punto de corte para el diagnóstico de malnutrición asociado a la gravedad de la enfermedad en pacientes con cirrosis hepática, y demostró tener un importante valor pronóstico para mortalidad asociada a malnutrición en esta población de pacientes (HR=2,13; p=0,02).¹³¹⁻¹³⁴ En un estudio posterior, el AF disminuido también se asoció con la presencia de EH.¹³⁵ Además, parece que los valores de AF cambian en respuesta a las intervenciones nutricionales, con una mayor sensibilidad que la obtenida con otros marcadores nutricionales.¹³⁶

A pesar de que algunos estudios sugieren que la descompensación hidrópica o el uso de diuréticos afecta al resultado de la bioimpedanciometría,^{137,138} parece que una de las principales ventajas del AF es que se puede aplicar incluso en condiciones de edema o ascitis.¹³⁴ Esto se ha evidenciado en estudios realizados en pacientes en diálisis peritoneal, en los que se evidenciaba que la instilación de 2-3 litros de líquido en la cavidad peritoneal tenía un efecto mínimo sobre la resistividad corporal total, y las evaluaciones de masa grasa y masa libre de grasa no variaban significativamente si estos pacientes estaban “secos” o “llenos”.^{139,140} El punto controvertido es, el volumen de ascitis que puede modificar los resultados de la bioimpedanciometría.¹³⁸ Por último, se ha sugerido que la bioimpedanciometría multifrecuencia puede ser superior en pacientes con cirrosis hepática.¹⁴¹

Por último, existen dos tipos de tejido adiposo, el tejido adiposo subcutáneo y el tejido adiposo visceral. El metabólicamente activo es el visceral, ya que está asociado con la producción de adipoquinas y citoquinas proinflamatorias.¹⁴² La bioimpedanciometría es un método adecuado para cuantificar el tejido adiposo. Anderson y col.¹⁴³ evidenciaron

que la bioimpedanciometría multifrecuencia (InBody 720) era capaz de evaluar la composición de la grasa corporal. Y, posteriormente, Ogawa y col.¹⁴⁴ compararon los valores de tejido adiposo visceral medidos a través de la bioimpedanciometría (InBody 720) y el TC, y descubrieron que ambos se correlacionaban significativamente.

Para medir la función del músculo esquelético disponemos de la dinamometría de mano. Se trata de un método barato, simple y rápido, que permite identificar a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar complicaciones relacionadas con la malnutrición, por lo que ha sido recomendada por diversas guías.^{2,26,56,145} La dinamometría manual refleja los cambios que ocurren en los grupos musculares más nobles, como el diafragma, incluso en las primeras fases de la malnutrición. Y es probable que no esté directamente influido por la enfermedad hepática.¹⁴⁶ Varios estudios han demostrado que la fuerza muscular se deteriora más rápidamente que la masa, lo que sugiere que puede ser una medida más sensible de la "salud muscular".⁵⁶ Los valores de referencia normales utilizados en todos los estudios son los de la fuerza máxima lograda en 3 intentos consecutivos con la extremidad no dominante, probablemente porque con esta extremidad es más evidente la disminución de la fuerza tras contracciones repetidas.¹⁴⁷ Además, los valores obtenidos deben ser estratificados por edad y sexo,¹⁴⁷ considerándose anormales los valores por debajo del percentil 10 de la población de referencia.¹²² Pero al ser una técnica que requiere la participación del paciente, no es útil en aquellos con EH.

A pesar de todas las herramientas disponibles, el estándar oro para la evaluación de sarcopenia en los pacientes con cirrosis hepática es el TC.⁵⁶ Éste permite evaluar el área del músculo esquelético a partir de un solo corte de imagen a nivel de L3, lo que ha demostrado reflejar buena correlación con la masa muscular corporal total ($r=0,86-0,94$; $p<0,001$).^{56,148-150} Cuando el área transversal total de los músculos esqueléticos abdominales a nivel de la vértebra L3 se normaliza con la altura del paciente, da como resultado el índice músculo esquelético.¹⁵¹

El TC es la única técnica capaz de evaluar la pérdida de masa muscular central, la cual se afecta menos por el sexo, la actividad física y la retención de líquido, por lo que es un método adecuado en pacientes con cirrosis hepática descompensada. Pero el elevado

coste, el acceso limitado al equipo y la exposición a radiación pueden limitar el uso de esta técnica en la práctica clínica habitual, más cuando se tiene que repetir periódicamente la evaluación.

Existen diversos *softwares* que miden la composición corporal, cada uno con sus características específicas, pero con una correlación excelente interobservador (coeficiente intraclass de correlación $\geq 0,999$; $p < 0,001$), intraobservador (coeficiente intraclass de correlación $0,979$, $p < 0,001$) e *intersoftware* (coeficiente intraclass de correlación $\geq 0,999$; $p < 0,001$).¹⁵² Por lo tanto, los resultados de los estudios que utilizan estos diferentes programas de *software* se pueden comparar.

Se deben establecer los valores normales en función de la edad, sexo y etnia.^{114,153} Los valores del TC abdominal que definen sarcopenia inicialmente fueron obtenidos de la población oncológica ($\leq 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para hombres y $\leq 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para mujeres).^{154,155} Recientemente, en un estudio multicéntrico llevado a cabo por Carey y col.¹⁵¹ en 400 pacientes cirróticos en lista de espera para trasplante hepático, se estableció el punto de corte para el diagnóstico de sarcopenia en $\leq 50 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para hombres y $\leq 39 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ para mujeres, aunque estos puntos de corte necesitan validación.

También se ha usado la RM para diagnosticar sarcopenia.^{127,156} Aunque los datos en pacientes con cirrosis hepática son escasos y aún se requiere validar los valores normales.¹⁵⁷

En 2018 se empezó a proponer la ecografía como una alternativa sencilla para medir la masa muscular en la práctica clínica. Pero ésta no está estandarizada y no se han validado todavía puntos de corte.¹⁵⁸

Pronóstico en función de las características nutricionales

Los cambios en la masa del músculo esquelético y la condición física se han relacionado con resultados clínicos adversos.^{63,71,151}

Varios estudios han demostrado que la sarcopenia en la cirrosis hepática se asocia con mayor mortalidad y tiene impacto en los resultados quirúrgicos y post-trasplante hepático.^{63,71,114,151,159-162} Montano-Loza y col.^{63,71} revelaron una estrecha relación entre la sarcopenia y la muerte relacionada con sepsis. Esto puede reflejar la inmunidad deteriorada que se encuentra en los pacientes con cirrosis hepática. Un estudio cuantificó el coste de la sarcopenia, afirmando que sus costos hospitalarios fueron casi

el doble que en los pacientes sin sarcopenia.¹⁶³ Por último, independientemente de la presencia de sarcopenia, se ha evidenciado que la pérdida de masa muscular por sí sola también se asocia con mayor riesgo de mortalidad.¹⁶⁴ Además de las implicaciones en la supervivencia, también se asocia con una mayor incidencia de complicaciones,¹⁶⁵ como la susceptibilidad a infecciones relacionadas con la hipertensión portal, la EH y la descompensación hidrópica, así como estancias hospitalarias más prolongadas.^{5,25,165,166} Por lo que, debido a sus implicaciones pronósticas, la sarcopenia debe reconocerse como una complicación más dentro de la enfermedad hepática.

Debido a lo anterior, es preciso optimizar los *sistemas pronósticos de puntuación* en los pacientes con cirrosis hepática. Hasta ahora, el MELD *score* era aceptado como el *score* de referencia para la priorización de pacientes candidatos a trasplante hepático.¹⁶⁷ Pero su utilidad para predecir el resultado en la cirrosis hepática se ha ilustrado más allá del trasplante, ya que puede predecir con precisión el riesgo de mortalidad a los 90 días para la mayoría de los pacientes con cirrosis.¹⁶⁸ Sin embargo, no es una herramienta de pronóstico perfecta, y algunos pacientes cirróticos pueden ser clasificados erróneamente. Por ejemplo, los pacientes con bajo sodio sérico tienen un mayor riesgo de mortalidad, por lo que el MELD-sodio mejoró la precisión pronóstica en estos pacientes.¹⁶⁹ Pero dado que estos scores no proporcionan una evaluación funcional del paciente y dadas sus implicaciones pronósticas, es importante destacar que los sistemas de puntuación modificados que incorporan el diagnóstico de sarcopenia han mostrado resultados prometedores.^{160,170}

En 2015, Montano-Loza y col.¹⁷⁰ informaron que la sarcopenia diagnosticada mediante TC se asociaba de forma independiente con el doble de riesgo de mortalidad, y que la modificación del MELD incluyendo sarcopenia (*MELD-sarcopenia*) se relacionaba con una mejoría en la predicción de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática. Esto mismo fue validado en una cohorte europea.¹⁷¹ No obstante, este beneficio observado del *MELD-sarcopenia* fue mayor en pacientes con menor puntuación de MELD.

Por otra parte, es importante destacar que los índices de fragilidad mejoran el rendimiento pronóstico de las puntuaciones convencionales (MELD, Child-Pugh *score*).¹⁷² Un estudio realizado en 294 pacientes en lista de espera para trasplante hepático, en el que se utilizaron test geriátricos validados, identificó la fragilidad como un predictor independiente de mortalidad. Por cada cambio de 1 unidad, la mortalidad

en lista de espera aumentó del 19% al 45%, aunque la utilidad predictiva fue particularmente útil en aquellos con MELD-Sodio<18.⁸⁰ Más recientemente, en 2017, el mismo grupo demostró que, cuando se combinaban *Liver Frailty index* con MELD-Sodio (*MELD-Sodio + Fragilidad*), éstos superaba la capacidad de predicción de mortalidad respecto al MELD-Sodio solo, lo que permitía la reclasificación del 19% de los pacientes ($p<0,001$).⁸⁶ Esto fue particularmente importante para aquellos pacientes que eran mayores, obesos, con EH o comorbilidades médicas (factores de riesgo que no esperaríamos que se capturaran adecuadamente con la bilirrubina, creatinina, INR o sodio).

El hecho de que *MELD-sarcopenia* y *MELD-Sodio+Fragilidad* sean predictores de mayor mortalidad en las puntuaciones más bajas (MELD<15 o MELD-Sodio<18), abre la posibilidad de implementar intervenciones para mejorar la condición física y la sarcopenia.

Respecto el trasplante hepático, la prevalencia de sarcopenia en pacientes en lista de espera puede llegar hasta el 76%,¹⁷³ siendo un predictor de mayor mortalidad.^{114,160} En el metaanálisis de van Vugt y col.,⁶⁵ que incluía 19 estudios con 3803 pacientes cirróticos, se demostró una asociación independiente entre el diagnóstico de sarcopenia mediante TC y la mortalidad en lista de espera y post-trasplante hepático, independientemente de la puntuación MELD. Pudiendo ser la sepsis uno de los factores de riesgo para esta mayor mortalidad en los pacientes cirróticos con sarcopenia.⁶³ Debido a este efecto de la masa muscular sobre el pronóstico, algunos autores sugieren que la presencia de sarcopenia extrema podría considerarse una contraindicación para el trasplante hepático.¹⁷⁴

El trasplante hepático revierte las anomalías bioquímicas de la cirrosis hepática y sus complicaciones, pero no revierte la sarcopenia (al menos tras el primer año de éste).¹⁷⁵ Además, se ha evidenciado que el 26% de los pacientes con cirrosis hepática y masa muscular conservada previo al trasplante hepático, desarrollan sarcopenia en el post-trasplante inmediato.¹⁷⁵ Tras el trasplante hepático, los pacientes con sarcopenia suelen presentar un aumento de la estancia en la unidad de cuidados intensivos y hospitalaria, mayor tiempo de intubación y mayor tasa de infecciones en comparación con aquellos

que están bien nutridos.^{25,64,174,176,177} Respecto a la supervivencia post-trasplante hepático de los pacientes con sarcopenia, algunos estudios han evidenciado un aumento de la mortalidad,^{64,161} mientras que otros no han demostrado dicha asociación.^{160,174}

En cuanto al IMC, actualmente la prevalencia de obesidad entre los pacientes que se someten a trasplante hepático es del 33%.¹⁷⁸ También se ha evidenciado un aumento de la mortalidad en los pacientes cirróticos con *obesidad sarcopénica* y *mioesteatosis*.⁷¹ Por otra parte, tanto el bajo peso (IMC <18,5 kg/m²) como la obesidad tipo III (IMC > 40 kg/m²) antes del trasplante hepático se asocian con mayor morbilidad y mortalidad.¹⁷⁹

En aquellos pacientes con obesidad, el objetivo en lista de espera para el trasplante hepático es, la pérdida de peso mediante la modificación del estilo de vida. Para realizar esta intervención se debe diferenciar a los pacientes con cirrosis hepática compensada y descompensada. Los pacientes con cirrosis compensada pueden seguir las modificaciones del estilo de vida tradicional, siempre que se eviten las dietas muy bajas en calorías (<1000 calorías diarias). Para los pacientes con cirrosis descompensada, se recomienda centrarse en las mejoras de la nutrición y la masa muscular. Estos pacientes presentan un riesgo elevado de sarcopenia y fragilidad, que pueden empeorar con muchas dietas, lo que se ha relacionado con una mayor mortalidad en la lista de espera para trasplante hepático.^{180,181} Por lo que recomendar dietas dirigidas y alentar al ejercicio frecuente de bajo impacto puede ayudar a preservar la masa muscular. Kaido y col.¹⁸² observaron menos infecciones tras el trasplante hepático en aquellos pacientes que recibieron suplementación nutricional oral. Por otra parte, en otro estudio se evidenció que la suplementación con AAR solo confiere mejor supervivencia a los pacientes sarcopénicos, pero no a los pacientes con masa muscular conservada.¹⁸³

Debido a todo lo anterior, se recomienda realizar una evaluación del estado nutricional en los pacientes con cirrosis hepática en lista de espera para el trasplante hepático o para cirugía electiva.¹⁵⁷ Pero debido a las numerosas limitaciones del IMC como medida del riesgo relacionado con la obesidad; en una revisión de 2017 realizada por Spengel y col.,¹⁸⁴ se recomendó no utilizar el IMC como única medida de obesidad en los pacientes cirróticos en lista de espera para trasplante hepático. En su lugar, se aboga por

cuantificar la adiposidad visceral, descartar sarcopenia y fragilidad, e investigar el número y la gravedad de las comorbilidades.

Tratamiento de sarcopenia

Debido a los desafíos que supone la definición de sarcopenia y su reversión, la prevención durante las primeras etapas de la enfermedad hepática debe ser el objetivo principal. No obstante, existen varios estudios centrados en la reversión de la sarcopenia. Estos estudios se centran en dos tipos de intervención: nutricional y de actividad física. Siendo la combinación de ambas la más efectiva.¹⁸⁵

- Nutricional

Se debe implementar el manejo dietético de los pacientes con cirrosis hepática, especialmente en aquellos con sarcopenia. Y realizar un seguimiento periódico de éste para evaluar su respuesta. Pero dadas las dificultades inherentes a la educación nutricional y el cumplimiento, es aconsejable un equipo de nutrición especializado en pacientes con cirrosis hepática.¹⁷²

Se recomienda una ingesta de 35-40 kcal/kg/día y una ingesta de proteínas de 1,2-1,5 g/kg/día, aunque en pacientes con sarcopenia pueden preferirse 1,5 g/kg/día.^{145,151,186}

La ingesta de proteínas debe corresponder a un 15-20% de la ingesta calórica diaria, con un 50-60% derivado de los carbohidratos (principalmente complejos) y el resto de las grasas.¹⁴⁵ A pesar de que en el pasado existió controversia acerca de si los pacientes con EH debían tener restricción en la ingesta de proteínas, se ha evidenciado que una ingesta proteica normal-elevada no precipita la EH e incluso puede mejorar el estado mental.¹⁸⁷⁻¹⁸⁹ Sin embargo, una ingesta adecuada de calorías y proteínas es difícil de lograr en estos pacientes sarcopénicos con enfermedad hepática avanzada.

Por otra parte, el momento del día en el que se realiza la ingesta dietética puede influir en el metabolismo energético. También se ha evaluado ampliamente si la alimentación frecuente puede ayudar a prevenir la inanición acelerada y la proteólisis.^{190,191} Dado que la duración más prolongada entre las comidas es por la noche, se han explorado estrategias para acortar el ayuno nocturno con un refrigerio a última hora de la noche (*late evening snack*), logrando una mejora en el perfil metabólico y la calidad de vida, aunque la masa muscular no mostró una mejoría constante.¹⁹² En un ensayo clínico

aleatorizado en pacientes con cirrosis hepática se observó que la suplementación energética nocturna puede ser superior a la suplementación diurna en cuanto al acúmulo de proteínas.¹⁹³ Este *late evening snack* debe contener entre 200-400 Kcal y se recomienda que contenga, además, fibra, 20-40 g de proteínas y 50 g de carbohidratos complejos para prolongar la absorción durante la noche.¹⁹²⁻¹⁹⁵

En un estudio con pacientes cirróticos, la eficacia energética (mayor gasto de energía/equivalente en energía del nutriente suplementado) fue significativamente mayor en los AAR que en la glucosa (96% vs. 41%; $p<0,01$) y los ácidos grasos (96% vs 27%; $p<0,05$).¹⁹⁶ Respecto a los AAR, se ha demostrado el efecto beneficioso de éstos sobre la masa muscular, favoreciendo la disminución del riesgo de complicaciones relacionadas con la cirrosis hepática (en particular la EH) y la mejora de las puntuaciones de Child-Pugh y MELD.^{37,197}

Por lo que, los suplementos nutricionales con AAR se han utilizado en ensayos clínicos y muestran algunos beneficios, ya que parece restaurar el metabolismo proteico.^{38,198} De éstos, se considera que la leucina desempeña un papel central en el proceso de síntesis proteica.^{7,199,200} Además, existen estudios que demuestran que son seguros, siendo su principal limitación la palatabilidad de algunas formulaciones.^{194,201,202}

Por otro lado, la evidencia existente sobre el efecto de los suplementos con AAR en pacientes con EH es limitada. Algunos estudios han demostrado que la suplementación de AAR dividida en varias dosis a lo largo del día, facilita la provisión de nitrógeno en pacientes intolerantes a la proteína de la carne.^{203,204} Un metanálisis Cochrane que incluía 16 ensayos clínicos aleatorizados, compararon la suplementación oral o intravenosa de AAR vs. placebo en 827 pacientes con EH.²⁰⁵ Mientras que los AAR por vía oral tuvieron un impacto positivo en la EH, el uso intravenoso de éstos para episodios de EH no se respaldó.¹⁵⁷ Por lo tanto, no se ha podido llegar a conclusiones firmes sobre sus efectos nutricionales y sobre cómo se comparan con los disacáridos o antibióticos no absorbibles.²⁰⁶

Los estudios en pacientes con cirrosis hepática han demostrado que la suplementación con AAR mejora los niveles de albúmina sérica y el metabolismo energético.^{194,207}

En cuanto al metabolismo de los carbohidratos, el músculo esquelético juega un papel fundamental tanto en pacientes sanos como en cirróticos.²⁰⁸ Y, además, la leucina regula el uso oxidativo de la glucosa por el músculo esquelético.²⁰⁹

En un ensayo clínico aleatorizado, realizado en pacientes con cirrosis hepática descompensada, se evidenció que la suplementación con AAR contribuía a prevenir la insuficiencia hepática progresiva.²⁰¹ Además, en un ensayo controlado aleatorizado (estudio LOTUS) se encontró que la suplementación con AAR aumentaba los niveles de albúmina, contribuía a disminuir el riesgo de insuficiencia hepática y mortalidad, y además en los pacientes obesos con cirrosis y RI, disminuyó el riesgo de hepatocarcinoma.^{210,211}

La nutrición enteral está recomendada en aquellos pacientes que no pueden realizar una ingesta oral adecuada.^{145,157} Cabe destacar que no existe contraindicación para su colocación en pacientes con varices esofágicas que no hayan sangrado. Pero, debido al elevado riesgo de sangrado, se debe evitar la colocación de gastrostomía percutánea en pacientes con cirrosis hepática.¹⁵⁷

También existen datos contradictorios sobre los beneficios de la suplementación nutricional parenteral en pacientes con cirrosis hepática. Es probable que tenga un papel beneficioso durante los períodos prolongados de baja ingesta oral, incluida la EH, el sangrado gastrointestinal y el deterioro de la motilidad intestinal.²¹²

Hay datos limitados pero consistentes de que la suplementación nutricional mejora la calidad de vida si resulta en un aumento de la masa corporal magra, aunque actualmente no se dispone de estudios directos sobre la sarcopenia.²¹³

- *Actividad física*

Además de la suplementación nutricional, el aumento de la actividad y el ejercicio físico, también son estímulos anabólicos que pueden mejorar la función y la masa muscular, la densidad mineral ósea, además de disminuir la grasa corporal, y mejorar la capacidad cardiopulmonar.²¹⁴

Los programas de 8-14 semanas de entrenamiento aeróbico supervisado se han asociado con mejoras de la masa y fuerza muscular.

Se ha evidenciado que con la combinación de ejercicio físico e intervención nutricional, se consiguen mejores resultados que solo con ejercicio.¹⁸⁵ A pesar de que el ejercicio aumenta la generación de amonio muscular y la presión portal en pacientes con cirrosis hepática,^{215,216} se han informado efectos beneficiosos.⁸⁸ Tal y como lo confirma el estudio de Berzigotti y col.²¹⁷ con el ejercicio de intensidad moderada.

Para prevenir la aparición de sarcopenia y fragilidad, Hayashi y col.⁵⁰ recomendaron que los pacientes con cirrosis hepática, además de tener una nutrición adecuada, debían caminar al menos 5000 pasos al día.

En un estudio piloto que evaluó la aceptación de un programa de ejercicio personalizado durante 12 semanas en 13 pacientes con cirrosis hepática en lista de espera para trasplante hepático (aunque la mayoría era Child-Pugh A), encontraron una mejoría en la condición física y la fuerza muscular en los 8 pacientes que terminaron el estudio.²¹⁸

Román y col.,²¹⁹ en un ensayo aleatorizado de 12 semanas de duración realizado en 20 pacientes con cirrosis hepática, evaluaron los efectos del ejercicio físico aeróbico y los suplementos de leucina (AAR), demostrando una mejoría de la condición física, la masa muscular (medida mediante la circunferencia de la parte inferior del muslo) y la calidad de vida percibida tras la intervención. Con un diseño similar, Zenith y col.²²⁰ evaluaron a 20 pacientes (la mayoría Child-Pugh A) con 8 semanas de intervención combinada, evidenciando una mayor mejora de la capacidad física en el grupo de pacientes con intervención.

Posteriormente, Román y col.²²¹ mostraron que el ejercicio moderado en pacientes con cirrosis hepática mejora la capacidad funcional, aumenta la masa muscular y disminuye la grasa corporal total.

En un estudio aleatorizado con grupo control, Macías-Rodríguez y col.²²² evaluaron los efectos de una intervención de ejercicio físico durante 14 semanas que consistió en, ejercicios aeróbicos y entrenamiento de resistencia, además de intervención nutricional, en 29 pacientes con cirrosis hepática (la mayoría era Child-Pugh A). Todos los pacientes recibieron beta-bloqueantes durante el estudio para prevenir aumentos agudos de la presión portal durante el ejercicio.²²³ Al final del estudio, el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) disminuyó significativamente en el grupo activo, pero aumentó en los controles, siendo significativamente diferente entre los dos grupos. El AF de la bioimpedanciometría, la hiperamonemia inducida por el ejercicio y el nivel de preocupación en el cuestionario de las enfermedades hepáticas crónicas también mejoraron en el grupo activo.

Berzigotti y col.²¹⁷ evaluaron el efecto de un programa de ejercicio de intensidad baja-moderada y dieta (hipocalórica y con reducción de proteínas) de 16 semanas de duración, en 29 pacientes cirróticos (casi exclusivamente Child-Pugh A) con IMC>25

kg/m² e hipertensión portal (GPVH > 6 mmHg). Al final de la intervención, se observó una disminución significativa en el GPVH. En particular, el GPVH tuvo una disminución mayor en el subgrupo de pacientes con mayor pérdida de peso ($\geq 10\%$).

Sólo se recomienda realizar evaluación médica previo a iniciar actividad física vigorosa en aquellos pacientes con ≥ 2 factores de riesgo de enfermedad cardiovascular.²²⁴ Por otra parte, se recomienda un inicio progresivo en la intensidad de la actividad física ("*start low, progress slowly, and be alert for symptoms*"). Sin embargo, se debe prestar especial atención a los pacientes con trastornos musculoesqueléticos, así como a aquellos con caídas frecuentes o problemas de equilibrio, para los cuales se requiere una consulta especializada. Además, Berzigotti y col.⁸⁸ subrayaron la necesidad de realizar, en los pacientes con cirrosis hepática descompensada previo al inicio de un programa de ejercicios, una evaluación nutricional adecuada y cuando esté indicado, una suplementación nutricional, con el objetivo de evitar un mayor catabolismo de proteínas y por lo tanto, pérdida de masa muscular (Anexo 1).

Además, varios estudios han demostrado que una actividad física regular mejora la sensibilidad a la insulina entre los pacientes con enfermedad hepática, lo que es de especial importancia entre los pacientes con *obesidad sarcopénica*.²²⁵⁻²²⁷

La suplementación de nutrientes después de la actividad física es beneficiosa en estados fisiológicos, pero actualmente se desconoce si una intervención de este tipo es beneficiosa en los pacientes con cirrosis hepática.^{228,229}

Por otra parte, no hay datos claros disponibles sobre el mejor tipo de ejercicio físico (aeróbico vs. anaeróbico; resistencia vs. fuerza) y su duración en los pacientes con cirrosis hepática. Además, en los pacientes con hipertensión portal, se aconseja realizar ejercicios sin pesas o repeticiones con pesas pequeñas (0,5-1 kg) para evitar la presión abdominal, así como el uso de beta-bloqueantes cuando corresponda.²²² Por lo que, en los pacientes con cirrosis hepática, parece adecuado sesiones de 30-60 minutos, combinando ejercicio aeróbico y de resistencia hasta alcanzar ≥ 150 minutos/semana,¹⁷² evitando actividades de contacto y extenuantes. El entrenamiento aeróbico sería particularmente relevante para mejorar la condición física general y la resistencia cardiopulmonar, mientras que el entrenamiento de resistencia ayudaría a revertir la sarcopenia, mejorar la fuerza y el equilibrio, así como la densidad mineral ósea.²³⁰ En pacientes con sarcopenia grave o fragilidad, se recomienda un entrenamiento de

equilibrio y estiramiento diseñado para fortalecer los músculos posturales y mejorar el rango de movimiento antes de intentar un entrenamiento aeróbico o de resistencia. La duración de un programa de ejercicios debe abarcar un mínimo de 12 semanas para facilitar la adaptación fisiológica, siendo los fisioterapeutas, particularmente con especialidad geriátrica, un gran recurso para esta fase inicial.²³¹

Por todo esto, La Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas²³² recomienda intervenciones personalizadas de ejercicio físico en pacientes con cirrosis hepática. No obstante, dado que no hay evidencia sobre el efecto del ejercicio en la EH u otras complicaciones derivadas de la hipertensión portal, se precisan estudios en pacientes con cirrosis hepática descompensada.

Por último, se recomienda complementar la intervención nutricional y de actividad física, con modificaciones en el estilo de vida. Estos programas han tenido éxito en mejorar la salud y el bienestar en múltiples áreas de la medicina. Y se centran en los cambios en el estilo de vida que favorecen el aumento de las actividades de la vida diaria y la termogénesis de la actividad sin ejercicio (*non-exercise activity thermogenesis*; NEAT).

Como tal, hay que apuntar que NEAT complementa el entrenamiento físico y crea una intervención más duradera. Los ejemplos de actividades NEAT pueden incluir opciones tales como caminar en lugar de ver la televisión, lavar los platos en lugar de poner el lavavajillas y subir las escaleras en lugar de ir en ascensor.²³³

El desarrollo de acelerómetros triaxiales ha mejorado la precisión de la cuantificación NEAT.²³⁴ Además, su integración en las pulseras de actividad ha popularizado su uso. Si se utiliza un acelerómetro para guiar el ejercicio en pacientes con cirrosis hepática, es importante tener en cuenta que caminar a un ritmo de 100 pasos/min corresponde a una intensidad de ejercicio de moderada a vigorosa.²³⁵ Al combinar NEAT y ejercicio físico, se espera un equivalente de 7000-10000 pasos/día.²³⁶ Sin embargo, esto representaría un objetivo difícil de lograr para la mayoría de los pacientes con cirrosis hepática descompensada, por lo que se recomiendan incrementos graduales de 2000-2500 pasos/día.

Con la disponibilidad generalizada de los *smartphones* (teléfonos inteligentes), que proporciona una herramienta fácil de usar para programar y monitorizar mejor la actividad física guiada por el acelerómetro, existe un mayor potencial para las

intervenciones de actividad física en el hogar destinadas a mejorar el ejercicio diario y NEAT.

Finalmente, se necesitan más estudios para definir mejor el tipo y la duración de los ejercicios. Así como su efecto a largo plazo sobre la morbilidad y la mortalidad entre los pacientes con enfermedad hepática crónica.

- *Otros tratamientos*

1. Testosterona

La testosterona fue el foco inicial de muchos ensayos clínicos, ya que se observó que sus niveles estaban significativamente disminuidos en los hombres con cirrosis hepática. En 2016, un ensayo clínico controlado con testosterona intramuscular en pacientes cirróticos hombres y niveles de testosterona disminuidos, demostró que la testosterona aumentaba la masa muscular de forma segura.²³⁷ Este hallazgo está respaldado por otro ensayo de 2011 que utilizó testosterona transdérmica.²³⁸ Se ha propuesto la posibilidad de un aumento en el riesgo de hepatocarcinoma en los pacientes tratados con testosterona.²³⁹ Dado que se desconoce la seguridad a largo plazo y esta terapia solo beneficiaría a un subconjunto de pacientes con cirrosis hepática, no existe una recomendación específica sobre el uso de la terapia de reemplazo de andrógenos en la enfermedad hepática crónica.

2. Disminuir Amonio

Las estrategias para reducir los niveles de amonio mediante L-ornitina-L-aspartato podría impactar directamente la masa muscular de los pacientes, pero los datos se derivan de estudios preclínicos y requieren validación en humanos.²⁴⁰

HIPOTESIS

Estudio 1.

Tanto la sarcopenia, como la fragilidad se han identificado como los marcadores de malnutrición más relevantes en el pronóstico de la cirrosis hepática. Sin embargo, a pesar de la importancia que conllevan ambas, actualmente no existe un consenso en cuanto a su definición y por lo tanto en cuanto a su diagnóstico. Parece que el TC es el patrón oro para el diagnóstico de pacientes con pérdida de masa muscular. Pero al tratarse de un método diagnóstico no exento de efectos secundarios, es preciso encontrar métodos diagnósticos indirectos que permitan diagnosticar a estos pacientes. Por otro lado, debido al aumento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población occidental, es preciso caracterizar de forma adecuada los pacientes con cirrosis hepática con el fin de mejorar la identificación de pacientes con alteraciones musculares (sarcopenia o fragilidad). Así como evaluar su composición corporal, para estimar y comprender las implicaciones pronósticas, y de esta forma poder crear estrategias preventivas y de diagnóstico precoz.

Estudio 2.

Por otra parte, es controvertido si la sarcopenia y fragilidad se pueden revertir en los pacientes con cirrosis hepática. Respecto a los AAR, a pesar de conocer su efecto beneficioso sobre la síntesis de proteínas y albúmina, no se conoce adecuadamente el papel que tienen sobre la masa y la función muscular en pacientes con cirrosis hepática y sarcopenia. Han surgido diversos estudios a este respecto, pero la mayoría son en población asiática y divergen entre ellos, en cuanto a diseño, duración u objetivos que persiguen. Nuestra hipótesis es que los AAR mejoran la masa muscular en pacientes con cirrosis hepática que siguen, además, unas pautas nutricionales y de actividad física.

OBJETIVOS

Primario

Estudio 1.

- Objetivo primario 1: Caracterización nutricional y de composición corporal en la población de pacientes con cirrosis hepática.

Estudio 2.

- Objetivo primario 2: Evaluar si, en condiciones clínicas habituales, añadir a las recomendaciones dietéticas y de actividad física suplementos nutricionales con AAR puede conducir a una mayor mejora de la masa muscular en pacientes con sarcopenia.

Secundario

- Objetivo secundario 1: Evaluar las implicaciones clínicas y pronósticas de la presencia de sarcopenia y fragilidad, así como de otros determinantes de la composición corporal en la población con cirrosis hepática.
- Objetivo secundario 2: Evaluar métodos indirectos alternativos al TC abdominal para el diagnóstico de sarcopenia.
- Objetivo secundario 3: Diseñar un modelo para predecir el riesgo de presencia de sarcopenia en el TC abdominal
- Objetivo secundario 4: Evaluar las implicaciones clínicas y pronósticas de la presencia de osteoporosis en la población con cirrosis hepática.
- Objetivo secundario 5: Evaluar las implicaciones clínicas y pronósticas de la presencia de EHM en la población con cirrosis hepática.
- Objetivo secundario 6: Evaluar las implicaciones clínicas y pronósticas de la presencia de deficiencia de zinc en la población con cirrosis hepática.
- Objetivo secundario 7: Evaluar la asociación entre el tejido adiposo visceral y TVP entre pacientes con cirrosis.

PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. Diseño del estudio

Objetivo primario 1:

Para evaluar el objetivo primario 1 se diseñó un estudio longitudinal prospectivo (estudio 1). Para seleccionar la cohorte de pacientes con sarcopenia, se incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes con cirrosis hepática valorados en la consulta de Hepatología del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda y se les realizó una valoración nutricional en el momento de la inclusión en el estudio.

Objetivo primario 2:

Para evaluar el objetivo primario 2, se diseñó un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego de 12 semanas de duración, en una cohorte de pacientes con cirrosis hepática y diagnóstico de sarcopenia mediante TC abdominal (estudio 2). Se analizó el impacto pronóstico, así como, el cambio analítico y muscular (masa y función muscular). Para ello se crearon dos grupos: el primero con pacientes sometidos a intervención nutricional y de actividad física (Grupo Placebo) y el segundo con pacientes que, además de la intervención nutricional y de actividad física, tomaron suplementos nutricionales con AAR (Grupo AAR).

4.1.1. Caracterización basal

Todos los pacientes fueron sometidos a una evaluación nutricional en el momento de la inclusión, que constaba de los siguientes estudios:

Evaluación antropométrica

Todas las mediciones fueron realizadas por el mismo investigador experto (MHC) de acuerdo con el siguiente protocolo:

- El IMC se calculó como el peso corporal (kg)/altura (m²). Los pacientes fueron clasificados en 6 grupos basados en el IMC: bajo peso (IMC <18,5 kg/m²), normopeso (18,5 a 25 kg /m²), sobrepeso (25 a 30 kg/m²), Obesidad tipo I (30 a 34,9 kg/m²), Obesidad tipo II (35 a 39,9 kg/m²), y Obesidad tipo III (Obesidad mórbida) (>40 kg/m²).²⁴¹

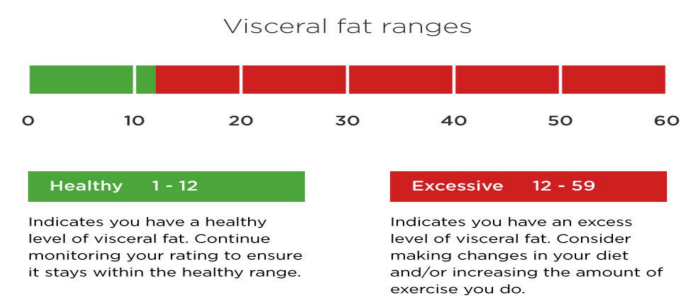
- El perímetro abdominal se midió al final de una espiración normal, medida a mitad entre el punto más elevado de la cresta iliaca y la última costilla flotante.²⁴²
- El pliegue cutáneo tricipital se calculó utilizando un calibrador Lange (Plicómetro Snilford caliper), en el lado no dominante del cuerpo, con el paciente de pie en una posición relajada.
- Las medidas relacionadas con los músculos incluyeron la circunferencia media del brazo (CB), medida en el brazo no dominante en el punto medio entre el acromion y olecranon; El promedio de 3 mediciones de circunferencia de brazo y pliegue cutáneo de tríceps se utilizó para calcular el área del músculo del brazo y el área de grasa del brazo de acuerdo con Gurney y Jelliffe.²⁴³ Se compararon el área medida del músculo del brazo y el área de grasa del brazo con valores de referencia para clasificar pacientes por centiles;¹¹⁷ MAMC definido con la fórmula siguiente: $MAMC = CB - (PT \times 0,314)$, se clasificó según sexo.²⁴⁴ Se consideró que el MAMC estaba disminuido cuando era < 19 en los hombres y < 21 en las mujeres.

Bioimpedanciometría

El análisis de bioimpedanciometría se realizó utilizando TANITA DC430PMA. Las mediciones se tomaron por la mañana. Para ellos los pacientes debían acudir en ayunas de al menos 8 horas y con la vejiga vacía. Además, debían llevar ropa ligera, y se pesaban descalzos (sin calcetines ni zapatos) y sin material metálico.

R y Xc se midieron en ohmios (W). El AF se calculó usando la siguiente ecuación: $AF = \arctangent Xc/R \times 180^\circ/\pi$.

En cuanto a la medición de la grasa visceral, TANITA DC430PMA proporciona una escala de grasa visceral. Entre 1 y 12 indica un nivel saludable de grasa visceral y entre 13 y 59 indica un nivel excesivo de grasa visceral.



Dinamometría de mano

La fuerza del agarre manual se midió en la mano no dominante con un dinamómetro de mano hidráulico Jamar (Weigh and Measure, Olney, MD).¹²² El valor máximo de 3 lecturas consecutivas se utilizó para el análisis y se tomó como referencia los valores normales según sexo y edad establecidos por Luna-Heredia y col.¹⁴⁷ Cuando el valor fue menor del percentil 10 se consideró patológico. Esta prueba se realizó en ausencia de EH clínicamente evidente para excluir posibles factores de confusión.

Tabla adaptada de los valores de referencia de Luna-Heredia et. al.¹⁴⁷

Década (años)	Media de 3 medidas consecutivas (mujeres)				
	media	DE	P2,5	P5	P10
30-39	23,5	5,2	12,6	14,7	17,3
40-49	25,9	5,4	16,5	17,4	18,6
50-59	21,6	4,9	12,9	14,2	15,1
60-69	17,5	5,5	7,2	7,9	10,2
70-79	16,6	6,4	7,2	7,4	9,1
80-84	14,5	4,9	8,4	8,6	15,7
>85	11,9	3,6	4,9	5,9	8,3
Década (años)	Media de 3 medidas consecutivas (hombres)				
	media	DE	P2,5	P5	P10
30-39	41,2	10,6	21,4	23,6	26,0
40-49	41,6	12,0	7,5	12,1	30,4
50-59	39,6	9,3	27,2	27,3	27,8
60-69	32,5	8,7	18,3	19,1	20,3
70-79	26,7	7,1	9,2	14,5	16,7
80-84	22,9	6,4	6,4	10,0	13,8
>85	20,3	4,7	8,5	8,5	13,8

DE: desviación estándar; P2,5: 2,5 percentil; P5: 5 percentil; P10: 10 percentil.

No obstante, en 2019 *the European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP2)*,⁵⁷ propuso únicamente tener en cuenta el sexo a la hora de clasificar a los pacientes, siendo patológico los hombres con < 27 kg y las mujeres con < 16 kg. Por lo que también se tuvieron en cuenta estos puntos de corte.

TC abdominal

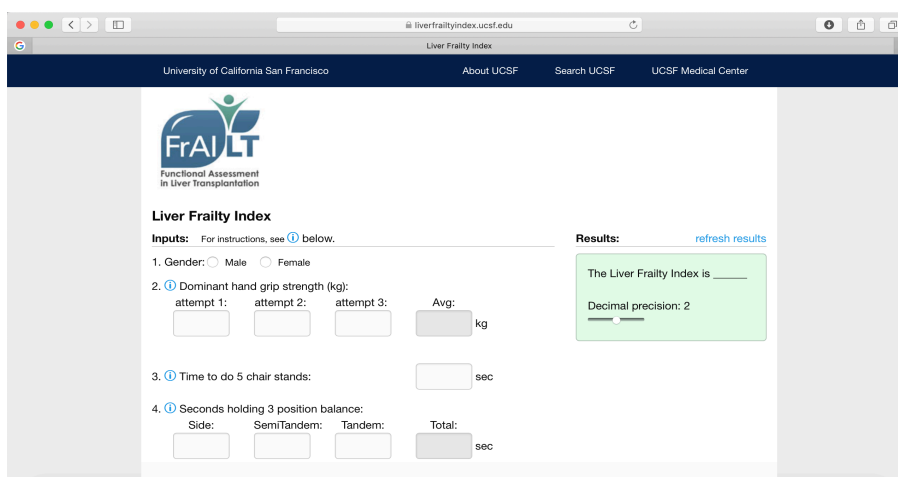
Solo se tuvo en cuenta para el diagnóstico de sarcopenia, los pacientes que tenían realizado TC abdominal por indicación clínica en los 2 meses próximos a la inclusión en el estudio.

El índice del músculo esquelético lumbar (cm^2/m^2) se determinó mediante imágenes obtenidas por TC abdominal. Para ello, se tuvo en cuenta el área del músculo esquelético (cm^2) medido en una sola imagen transversal de TC a nivel de la tercera vértebra lumbar (L3) y corregido por la altura al cuadrado (m^2). Para su evaluación, se utilizó el programa de *software ImageJ v.1.48*. Se trata de un software de dominio público descargable libremente y desarrollado por el *National Institutes of Health* para el procesamiento y análisis de imágenes (disponible en <http://rsbweb.nih.gov/ij/download.html>). Un operador certificado (LGP) analizó las áreas musculares utilizando los umbrales de la unidad Hounsfield (HU) específicos del tejido. Primero, se delineó manualmente el contorno externo de la pared abdominal y los músculos paraespinales, y el área superficial del tejido con una atenuación entre 30 y +150 HU se calculó automáticamente (mm^2) y se dividió manualmente entre 100, lo que resulta en centímetro cuadrado (cm^2). En segundo lugar, la delineación del contorno interno de la pared abdominal, paraespinal y músculos del psoas se realizó de forma similar para permitir la corrección posterior del contenido intraabdominal con la atenuación entre los umbrales de intensidad de HU preajustados. El contorno interno se sustrajo manualmente del área de la superficie del contorno externo, lo que dio como resultado el área del músculo esquelético transversal (cm^2).²⁴⁵ Como se ha comentado previamente, el área transversal total (cm^2) de los músculos esqueléticos en L3 se normalizó, según protocolos establecidos, por la altura del paciente para calcular el índice del músculo esquelético (cm^2/m^2).¹⁴⁸ Se diagnosticó sarcopenia utilizando los puntos de corte reportados previamente ($\leq 52,4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ en hombres y $\leq 38,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ en mujeres).^{63,154}

Criterios diagnósticos de Fragilidad

En la cohorte global de pacientes (Estudio 1), se clasificó a los pacientes como frágiles si tenían TC abdominal y dinamometría de mano patológicos en función del sexo (tal y como propuso EWGSOP2 en 2019).⁵⁷

Para el seguimiento de los pacientes que realizaron intervención (Estudio 2), se utilizó el índice propuesto en 2017 por Lai y col.⁸⁶ (*Liver Frailty index*) cuya fórmula es: $(-0,33 * \text{sexo-fuerza de agarre ajustada}) + (-2,529 * \text{numero de sentadillas por segundo}) + (-0,04 * \text{tiempo de equilibrio}) + 6$. Para ello, utilizamos la calculadora online que proporcionan ([http:// liverfrailtyindex.ucsf.edu](http://liverfrailtyindex.ucsf.edu)) y clasifica a los pacientes como *Frágiles* si tienen una puntuación $>4,5$ o como *Robustos* si la puntuación es $<3,2$, con zona gris entre 3,3 y 4,4.



The screenshot shows the 'Liver Frailty Index' calculator interface. At the top, there is a header for the University of California San Francisco (UCSF) Medical Center. Below the header, the 'Liver Frailty Index' logo is displayed, featuring a stylized 'FrAILT' with a green leaf-like element. The main section is titled 'Liver Frailty Index' and includes a link to 'For instructions, see below.' The 'Inputs' section contains four numbered items: 1. Gender (Male/Female radio buttons), 2. Dominant hand grip strength (kg) with three attempt input fields and an average calculation field, 3. Time to do 5 chair stands (sec) with a single input field, and 4. Seconds holding 3 position balance (Side, SemiTandem, Tandem, Total) with four input fields. The 'Results' section on the right shows a green box with the text 'The Liver Frailty Index is' followed by a blank line, and a 'Decimal precision: 2' label with a slider. A 'refresh results' link is also present.

Mediciones de rigidez hepática

La elastografía de transición se midió utilizando el FibroScan® (Echosens, París, Francia), que proporciona el módulo de Young (kPa) para medir la rigidez hepática de una forma no invasiva. No se pudo realizar en los pacientes con ascitis en el momento del estudio. La elastografía de transición se realizó al menos con 4 horas de ayuno, medido por un facultativo entrenado (con más de 1000 procedimientos de experiencia).

Desde 2018, el FibroScan® utilizado fue un modelo FibroScan® 502 Touch, equipado con sondas M o XL. Dicho modelo tiene integrado en el software una herramienta de

selección de sonda automática que recomienda la sonda adecuada para cada paciente de acuerdo con la evaluación en tiempo real de la distancia de la piel al hígado. El examen de FibroScan® se realizó de acuerdo con las instrucciones previas.²⁴⁶ Solo los exámenes con al menos 10 mediciones individuales correctas, se consideraron válidos.

Estudio de la densidad mineral ósea

Si los pacientes tenían menos de 75 años, se les invitaba a realizar densitometría ósea dentro del mes posterior a la inclusión en el estudio.

De acuerdo con los criterios de la organización mundial de la salud (OMS),⁹⁵ la osteoporosis se definió cuando la densidad mineral ósea en la cadera o la columna vertebral era $\leq -2,5$ DE de la media de densidad mineral ósea de la población de referencia de adultos jóvenes (puntuación T $\leq -2,5$). Mientras que la osteopenia se definió por densidad mineral ósea entre 1,0 y 2,5 DE por debajo del nivel medio para una población de referencia de adultos jóvenes (puntuación T entre -1.0 y -2.5). Se definió *osteodistrofia hepática* cuando los pacientes con cirrosis hepática, además presentaban osteoporosis u osteopenia.

Se consideró fractura ósea por estrés cuando los pacientes presentaron fractura sin antecedente de traumatismo o caída.

Evaluación de la función cognitiva

En el momento de la inclusión en el estudio, se realizó evaluación de la función cognitiva para cribado de EHM. Para ello se utilizaron los test psicométricos (*psycometric hepatic encephalopathy score*; PHES) y la frecuencia de parpadeo (*critical flicker frequency*; CFF).²⁴⁷⁻²⁵¹

Los criterios de exclusión para realizar el cribado de EHM fueron: EH manifiesta, hemorragia gastrointestinal aguda, síndrome hepatorenal o peritonitis bacteriana espontánea en los 7 días previos a la realización del test, enfermedades neurológicas como la enfermedad de Alzheimer o de Parkinson, trastornos oftalmológicos y

daltonismo. Así mismo, también se excluyeron a los pacientes que tomaban medicamentos con drogas psicoactivas, como antidepresivos o sedantes.

El PHES consta de 5 pruebas de papel y lápiz (Pruebas de conexión de números A y B, Prueba de codificación de símbolos y dígitos, Prueba de serie de puntos y Prueba de dibujo de líneas). La prueba de serie de puntos consta de 10 filas de 10 círculos, y el sujeto está cronometrado según la rapidez con la que puede dibujar un punto en el centro de cada círculo. La prueba de dibujo de líneas requiere que el sujeto dibuje una línea continua entre dos líneas sinuosas y paralelas, y las puntuaciones incluyen el tiempo de finalización y los errores. Se utilizó el software online creado por la Red Española de EH (disponible en <http://www.redeh.org>), y sus resultados se ajustaron por edad y nivel educativo.²⁴⁹ El CFF se midió utilizando un analizador HEPAtorm (Accelab GmbH, Kusterdingen, Alemania). Esta prueba mide la frecuencia con la que el paciente percibe que una luz constante se convierte en luz parpadeante. El dispositivo produce una disminución gradual en la frecuencia de 60 a 25Hz. Después de una breve instrucción y período de entrenamiento, las frecuencias de parpadeo se midieron 10 veces y se calculó el valor medio y la desviación estándar. Además, el CFF se midió en una habitación tranquila y semi-oscuro para evitar interferencias. Ambas pruebas fueron realizadas por el mismo investigador (MHC). Los pacientes se diagnosticaron de EHM cuando la puntuación de PHES era <-4 puntos o la puntuación de CFF era <39Hz.^{248,252}

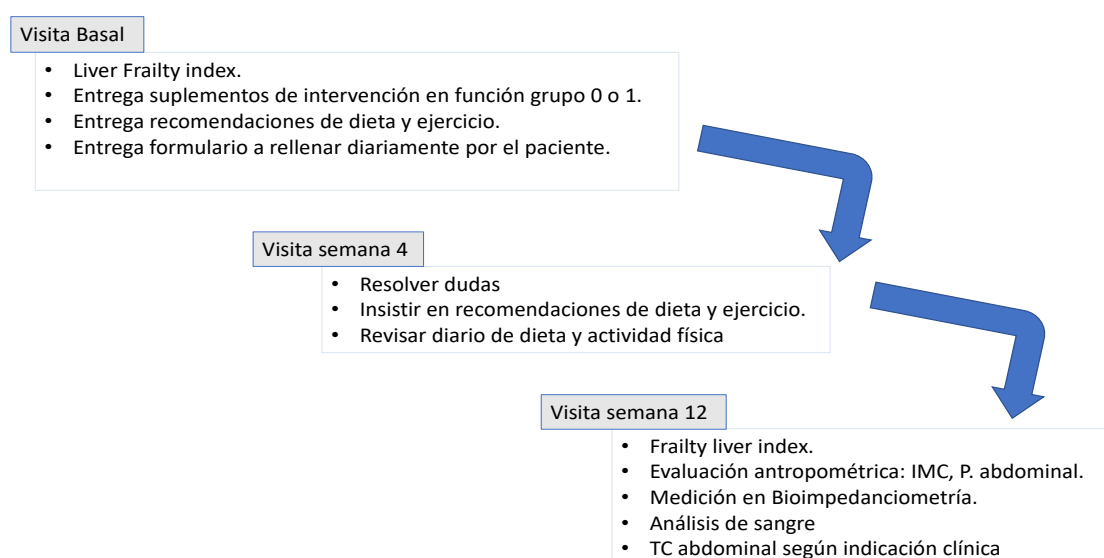
4.1.2. Plan de intervención

De los pacientes con sarcopenia en el TC abdominal, un subgrupo de ellos realizó intervención nutricional y de actividad física durante 12 semanas. Estos pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos (grupo placebo y grupo con AAR).

Los pacientes de ambos grupos fueron evaluados 3 veces: basal, a las 4 semanas y a las 12 semanas (fin del estudio) (Figura 2). En la visita basal y de la semana 12, se evaluó a los pacientes con analítica en ayunas y evaluación antropométrica, incluido *Liver Frailty index* (<https://liverfrailtyindex.ucsf.edu>). Sólo se tuvo en cuenta el TC abdominal cuando éste se realizaba entre la semana 12-14 del inicio de la intervención. El objetivo de la visita de la semana 4 era comprobar que no existían efectos adversos, aclarar posibles

dudas y reforzar el cumplimiento nutricional y de actividad física. En cada visita, se revisaron los formularios de ingesta dietética y actividad física, con el objetivo de evaluar el cumplimiento, los cambios registrados en los medicamentos y los posibles eventos adversos.

Figura 2. Plan de intervención



Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) para recibir apoyo nutricional con AAR (grupo de intervención) o alimentación estándar junto con actividad física (grupo placebo). La aleatorización se realizó utilizando el programa de estadística. El grupo asignado estaba enmascarado tanto para los participantes como para los investigadores. Los suplementos nutricionales se empaquetaron igual para ambos grupos (15 sobres de 100 g por caja), y únicamente se identificaron con el código 0 o 1 en función de si eran placebo o AAR. Los pacientes debían disolver un sobre de 100 g en 500 ml de agua, y beber dicho contenido a lo largo del día.

Los productos de intervención se trataban de *Hepatic NM* (Nutrición médica, Cantabria Labs) sabor neutro (Figura 3). Cada sobre de 100 g contenía 15 g de proteínas, 8,5 g de grasa, 68 g de carbohidratos, AAR, vitaminas y minerales adicionales. Su contenido se detalla a continuación: maltodextrina, concentrado de proteínas de suero (leche), aceite de girasol, aceite MCT (triglicéridos de cadena media), L-Glutamina, fructo-oligosacáridos, L-Leucina, L-Valina, Emulgente (lecitina de soja), fosfato cálcico, cloruro

potásico, citrato sódico, L-Isoleucina, carbonato magnésico, aroma, vitaminas: (vit. A (acetato de retinilo), vit. D (ergocalciferol), vit. E (acetato de D - α -Tocoferol), vit. C (ácido ascórbico), niacina (nicotinamida), vit. B1 (clorhidrato de tiamina), vit. B2 (riboflavina), vit. B6 (clorhidrato de piridoxina), vit. B12 (cianocobalamina), ácido fólico (ácido pteroilmono-glutámico), D-Biotina, ácido pantoténico (D-Pantotenato cálcico), edulcorante (aspartamo), gluconato de zinc, fumarato de hierro, gluconato de manganeso, gluconato de cobre, molibdato sódico, cloruro de cromo, selenito sódico, yoduro potásico.

Figura 3.

A) Suplementos nutricionales



B) Composición de los suplementos nutricionales del grupo intervención

Información nutricional

		por 100g
Valor energético	kcal	410,80
	kJ	1.717,00
Grasas	g	8,50
Hidratos de carbono	g	68,00
Fibra alimentaria	g	1,50
Proteínas	g	15,00

Amiácidos por sobre de 100g (g)			
<i>Leucina</i>	2,61	<i>Glicina</i>	0,20
<i>Isoleucina</i>	1,01	<i>Treonina</i>	0,72
<i>Valina</i>	1,62	<i>Glutamina</i>	1,81
<i>Prolina</i>	0,58	<i>Histidina</i>	0,19
<i>Lisina</i>	0,87	<i>Serina</i>	0,54
<i>Alanina</i>	0,54	<i>Metionina</i>	0,25
<i>Arginina</i>	0,26	<i>Triptófano</i>	0,20
<i>Tirosina</i>	0,29	<i>Cistina</i>	0,25
<i>Fenilalanina</i>	0,34	<i>Ác. Aspártico</i>	1,03
<i>Ác. Glutámico</i>	1,71		

Minerales por sobre de 100g					
<i>Sodio</i>	mg	150,00	<i>Cobre</i>	µg	580,00
<i>Potasio</i>	mg	460,00	<i>Hierro</i>	mg	5,00
<i>Calcio</i>	mg	320,00	<i>Yodo</i>	µg	60,00
<i>Magnesio</i>	mg	90,00	<i>Selenio</i>	µg	20,00
<i>Fósforo</i>	mg	270,00	<i>Cromo</i>	µg	20,00
<i>Zinc</i>	mg	5,20	<i>Molibdeno</i>	µg	45,00
<i>Manganeso</i>	mg	0,65			

Vitaminas por sobre de 100g					
<i>Vitamina A</i>	µg RE	300,00	<i>Ác. Pantoténico</i>	mg	2,25
<i>Vitamina B1</i>	mg	0,48	<i>Niacina</i>	mg	7,00
<i>Vitamina B2</i>	mg	0,60	<i>Vitamina C</i>	mg	24,00
<i>Vitamina B6</i>	mg	0,70	<i>Vitamina D3</i>	µg	2,13
<i>Vitamina B12</i>	µg	0,50	<i>Biotina</i>	µg	30,00
<i>Ácido Fólico</i>	µg	90,00	<i>Vitamina E</i>	mg	4,00

Osmolaridad	583 mOsm/L
--------------------	------------

Los pacientes del grupo placebo tomaron los sobres con concentrado de proteínas de suero (leche).

A todos los pacientes se les insistió en la importancia de realizar una dieta adecuada y actividad física diaria. Los pacientes debían realizar 7 comidas al día y se les instruía en la importancia de tomar '*late evening snack*'. Además, debían beber 500 ml de suplemento nutricional repartido a lo largo del día.

En cuanto a la actividad física, para facilitar la adherencia de los pacientes, nos centramos en modificaciones del estilo de vida. Para ello utilizamos acelerómetros integrados en pulseras de actividad o *smartphones* con los que medimos pasos/día (NEAT). El objetivo a cumplir variaba en función de la situación clínica del paciente. Por lo que, basados en los hallazgos previos, recomendamos 5000-10000 pasos/día, con incrementos graduales de 2000-2500 pasos/día.^{50,236}

Se les entregaba unos folios con recomendaciones personalizadas de dieta realizada por el servicio de Endocrino de nuestro hospital (Anexo 2) y actividad física realizada por el servicio de Rehabilitación (Anexo 3). Además, los pacientes debían rellenar un formulario diario con el registro dietético y de actividad física que realizaban ese día (Anexo 4). A todos los pacientes se les facilitó un correo electrónico (mhconde@salud.madrid.org) para informar de cualquier posible efecto adverso que pudiese ocurrir durante las 12 semanas del programa de intervención.

4.2. Cálculo del tamaño muestral

Dada la falta de evidencia establecida del efecto de los AAR sobre la masa muscular en pacientes con cirrosis hepática, decidimos realizar un estudio piloto en 35 pacientes.

4.3. Población de estudio

Pacientes consecutivos con cirrosis hepática que acudían a la consulta para seguimiento y daban su consentimiento informado para participar en el estudio.

Criterios de Selección

Se incluyeron pacientes entre 18 y 85 años, con diagnóstico de cirrosis hepática basado en la combinación de características clínicas, imágenes radiológicas, presencia de hipertensión portal, parámetros bioquímicos compatibles y/o biopsia hepática confirmatoria. La inclusión no estuvo restringida por la etiología de la cirrosis, pero

debían presentar inactividad de la infección por virus hepatitis B, curación por virus hepatitis C o abstinencia ética al menos 6 meses antes de la inclusión en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron: pacientes con marcapasos cardíaco, miembros amputados, prótesis de aneurisma, implantes metálicos, insuficiencia renal crónica o en hemodiálisis, infección por virus de la hepatitis B o C activo, abuso de alcohol activo, antecedentes de enfermedad respiratoria o cardiovascular, coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana, trasplante renal o hepático previo, antecedente de neoplasia que requiriese quimioterapia o radioterapia, hepatocarcinoma fuera de criterios de Milan, portador de derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPs) y falta de voluntad para participar en el estudio.

4.4. Variables analizadas

Los datos se recogieron en un modelo de cuestionario que era completado por el investigador (Anexo 5).

De los pacientes con sarcopenia que realizaron intervención, se recogieron los datos basales y del seguimiento a las 12 semanas. Y en toda la cohorte de pacientes con cirrosis hepática, los pacientes comenzaron el seguimiento en el momento de la inclusión en el estudio y se evaluaron de forma prospectiva hasta lo que ocurriese primero (trasplante hepático, muerte o pérdida de seguimiento). O, para aquellos pacientes que no habían experimentado ningún evento, hasta julio de 2019.

4.4.1. Datos demográficos

Dentro de los datos demográficos, se incluyeron: edad (años), sexo (hombre o mujer).

4.4.2. Datos clínicos

La etiología de la cirrosis hepática se clasificó en: virus hepatitis C, alcohol, esteatohepatitis grasa no alcohólica, virus hepatitis B, colestásica (colangitis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria)/hepatitis autoinmune, hemocromatosis, otros.

La gravedad de la enfermedad se determinó según las puntuaciones de Child-Pugh y MELD.^{167,253}

La descompensación hepática se definió por la presencia de hemorragia por varices, descompensación hidrópica y EH manifiesta (West-Haven grado 2 o superior). Las infecciones incluyeron peritonitis bacteriana espontánea, bacteriemia, neumonía, enterocolitis infecciosa, infecciones del tracto urinario e infecciones de la piel y tejidos blandos. La ascitis o EH se determinaron a partir del examen físico o la mención de éstas en el plan de manejo.

La RI se evaluó usando HOMA-IR (*insulina en ayunas x glucosa en ayunas/22,5*).²⁵⁴ La DM tipo 2 se definió como niveles de glucosa en plasma en ayunas ≥ 126 mg/dl, niveles de hemoglobina glicada (HbA1c) $\geq 6.5\%$ y/o tratamiento con medicamentos antidiabéticos en el momento del estudio.²⁵⁵ En los pacientes con diagnóstico de DM tipo 2, se documentó si se encontraban en tratamiento con antidiabéticos orales o insulina. La hipertensión arterial se definió como presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg, presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg y/o en tratamiento con medicación antihipertensiva.

El síndrome metabólico se definió de acuerdo con la definición del Grupo III de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol (NCEP-ATPIII), por lo que se diagnosticó si cumplían tres o más de los siguientes cinco criterios: aumento de perímetro abdominal, hipertensión arterial, nivel de triglicéridos en ayunas > 150 mg/dl, lipoproteínas de alta densidad en ayunas (HDL)-colesterol < 40 mg/dl (hombres) o 50 mg/dl (mujeres) y glucosa en ayunas > 100 mg/dl.²⁵⁶

4.4.3. Datos analíticos

Se obtuvieron datos bioquímicos que incluyeron: pruebas de función hepática, índice internacional normalizado (INR), hormonas (testosterona), zinc, magnesio, perfil de anemia, perfil glucémico (glucosa, HbA1c, insulina), perfil lipídico, perfil tiroideo (TSH, T3 y T4), urea, creatinina, iones (sodio, potasio), proteína C reactiva (PCR) y hemograma (hemoglobina, linfocitos) dentro de la primera semana de inclusión en el estudio. Y, en los pacientes que se sometieron a intervención, además, entre la semana 12-14 tras el inicio de ésta.

Se consideró deficiencia de Zinc cuando los niveles de éste eran menores de 68 mcg/dL.

4.4.4. Evaluación nutricional

Evaluación antropométrica

Se recogieron las siguientes variables:

- IMC (kg/m^2)
- Perímetro abdominal (cm)
- Pliegue cutáneo tricipital (mm), se realizaron 3 determinaciones consecutivas en el mismo punto y se anotó la media aritmética.
- MAMC (circunferencia de brazo-(pliegue tricipital $\times 0,314$)

Bioimpedanciometría

- $AF = \text{arc-tangent reactance/resistance} \times 180^\circ/\pi$
- Grasa corporal total (%)
- En cuanto a la medición de la grasa visceral, TANITA DC430PMA proporciona una escala de grasa visceral.

Dinamometría de mano (kg)

TC abdominal: Índice del músculo esquelético (cm^2/m^2)

Elasticidad hepática (Kpa).

Densitometría ósea (DE)

Estudio cognitivo

Para ello se tuvo en cuenta PHES (cuantitativo) y CFF (Hz)

4.5. Análisis estadístico

Se creó una base de datos en EXCEL (Microsoft® Excel versión 16) con los parámetros previamente descritos. Todos los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el software STATA 14 (Stata Corporation, College Station, Texas) para Mac.

Las variables continuas se resumieron como media y desviación estándar (DE) y, como mediana y rango. Las variables categóricas se resumieron como frecuencia y porcentaje.

El t-student, la prueba de Wilcoxon, chi-cuadrado (χ^2) y la prueba ANOVA se utilizaron cuando fue apropiado. Se usó χ^2 para tendencia cuando la variable era categórica ordinal (Child-Pugh, número de factores del síndrome metabólico).

El análisis post hoc de los resultados de ANOVA se realizó utilizando el método de Bonferroni.

Los análisis de correlación de Pearson o Spearman se realizaron para evaluar la relación entre variables cuantitativas, según fue apropiado.

En cuanto a la intervención, se evaluó el cambio desde basal a la semana 12 en todas las variables utilizando test pareados (t-student o Wilcoxon, según correspondiera). Todos los análisis se realizaron en la población por intención de tratar, que incluyó a todos los pacientes que se habían sometido a una asignación al azar, a menos que retiraran el consentimiento o se perdieran durante el seguimiento.

Para analizar las implicaciones pronósticas de la cohorte global, se excluyeron los 32 pacientes que participaron en la intervención nutricional. La probabilidad de evento (muerte, descompensación hepática) se estimó utilizando el método de Kaplan-Meier y se calculó como 1-supervivencia, se compararon los grupos utilizando el test de log-rank (Mantel-Cox). En el caso de muerte, se consideró trasplante hepático como riesgo competitivo. La regresión univariada de Cox evaluó la asociación entre las co-variables y el evento (muerte, descompensación hepática). Se utilizó modelo de regresión de Cox de riesgos proporcionales (HR) para identificar los factores que contribuyeron al pronóstico de cada paciente.

Para investigar los factores determinantes independientes para la presencia de sarcopenia y fragilidad, se utilizó un modelo de regresión logística binaria ajustado para covariables. Y posteriormente se realizó nomograma para calcular la probabilidad para descartar sarcopenia.

Sólo las variables con un valor de p estadístico de $<0,05$ en los análisis bivariados se incluyeron en el análisis multivariado (*backward-stepwise selection*). En el análisis multivariado se incluyó 1 variable por cada 10 eventos. Y cuando el número de eventos

era insuficiente, se realizó análisis multivariado simplificado mediante reagrupación de variables (como en el caso del análisis entre TVP y grasa visceral). Los modelos fueron estandarizados y se estimaron los odds ratios (OR) y sus intervalos de confianza al 95%. Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados estadísticamente significativos.

4.6. Consideraciones éticas

El protocolo del estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda (PI 11.17) (Anexo 6). Asimismo, se obtuvo un consentimiento informado por escrito de todos los pacientes antes de la inclusión (Anexo 7).

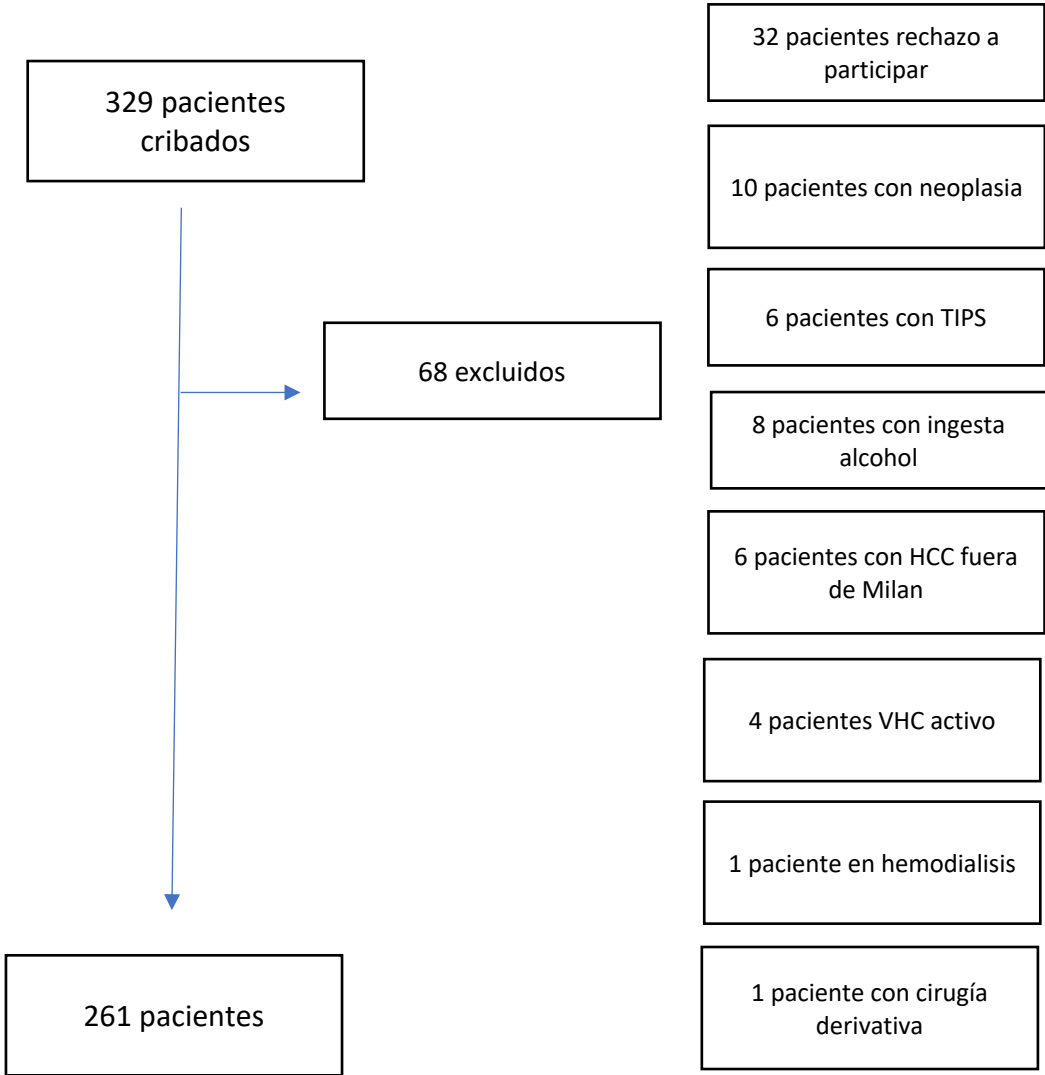
Para realizar el Estudio 2, se procedió a su registro en *ClinicalTrials.gov* (NCT04073693).

RESULTADOS

5.1. Características basales de la cohorte global.

Para seleccionar la cohorte de pacientes con sarcopenia, se incluyeron, entre 2016 y 2019, de forma consecutiva todos los pacientes con cirrosis hepática valorados en la consulta de Hepatología del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Se evaluaron 329 pacientes, de los que 261 cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión (Figura 4).

Figura 4. Diagrama de flujo de la selección de pacientes



*TIPS: derivación portosistémica intrahepática transyugular; HCC: Hepatocarcinoma; VHC: virus de la hepatitis C.

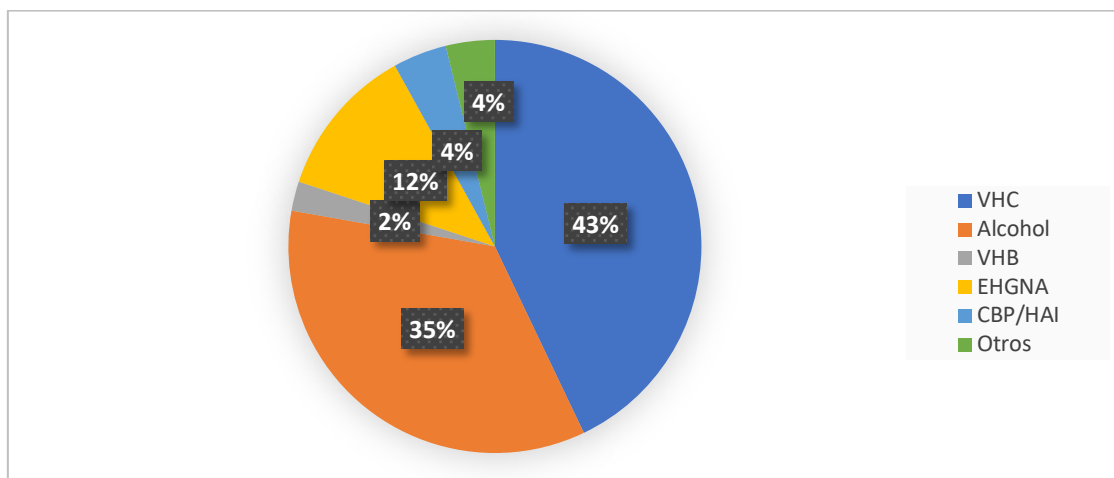
5.1.1 Características demográficas

La edad media de los pacientes fue 63 años (DE 10,1), la mayoría era hombres (69,7%).

5.1.2 Características clínicas

La etiología de la cirrosis fue: hepatitis viral (n = 118), abuso del alcohol (n = 91), esteatohepatitis grasa no alcohólica (n=31), colestásica o autoinmune (n=11), hemocromatosis (n = 2), otros (n=8) (Figura 5).

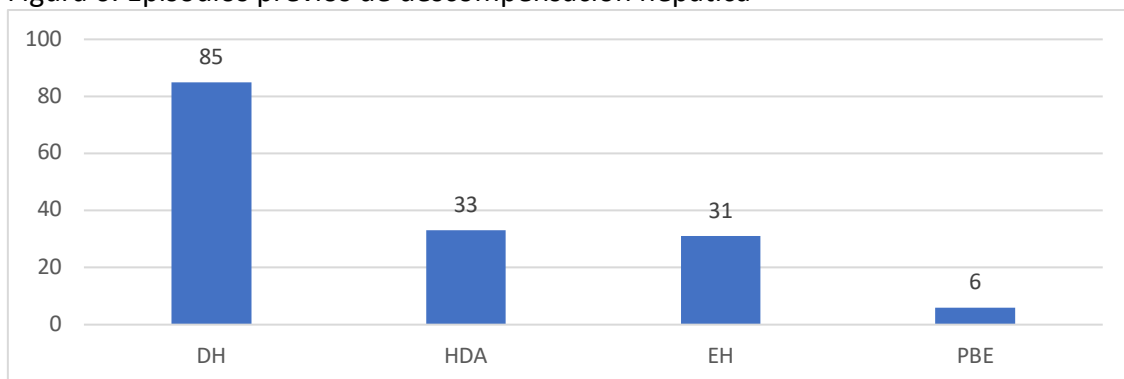
Figura 5. Etiología de cirrosis hepática de la población global (n=261)



*VHC: virus hepatitis C; VHB: virus hepatitis B; EHGNA: esteatohepatitis grasa no alcohólica; CBP: colangitis biliar primaria; HAI: hepatitis autoinmune.

116 pacientes (44,4%) presentaban antecedente de descompensación hepática previa a la inclusión en el estudio (Figura 6).

Figura 6. Episodios previos de descompensación hepática



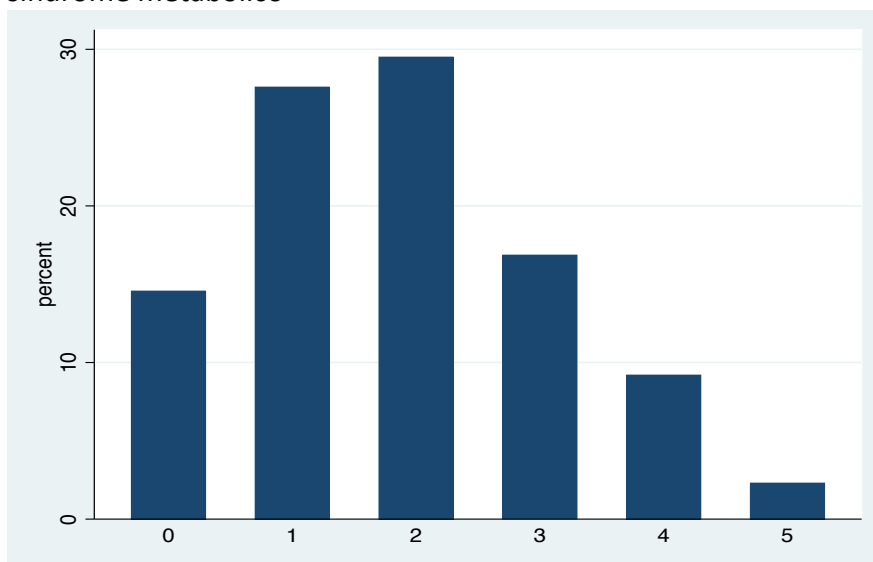
*DH: Descompensación hidrópica; HDA: Hemorragia digestiva alta; EH: Encefalopatía hepática; PBE: Peritonitis bacteriana espontánea. **85 episodios de DH, 33 de HDA, 31 de EH y 6 episodios de PBE.

99 pacientes (37,9%) estaban en tratamiento diurético con furosemida, espironolactona o ambos. 24 pacientes (9,2%) tenían antecedente de infección bacteriana previo a la inclusión en el estudio y 20 pacientes (7,7%) presentaban hepatocarcinoma dentro de criterios de Milan.

La puntuación media de MELD fue 10,1 (DE 3,4). La mayoría de los pacientes (75,5%, n=197) tenía cirrosis compensada (Child-Pugh A), 51 pacientes (19,5%) eran Child-Pugh B y 13 pacientes (5%) Child-Pugh C.

El síndrome metabólico estaba presente en 74 pacientes (28,4%) (Figura 7). 38 pacientes (14,6%) no tenían ningún factor de riesgo de síndrome metabólico, 72 pacientes (27,6%) tenían 1 factor de riesgo, 77 pacientes (29,5%) tenían 2 factores de riesgo para síndrome metabólico, 44 pacientes (16,9%) tenían 3 factores de riesgo para síndrome metabólico, 24 pacientes (9,2%) tenían 4 factores de riesgo de síndrome metabólico, y 6 pacientes (2,3%) tenían todos los componentes que definen síndrome metabólico.

Figura 7. Porcentaje de pacientes en función del número de factores de riesgo de síndrome metabólico



5.1.3 Características analíticas

Las características analíticas se resumen en la Tabla 1. 63 pacientes (24,1%) tenían HDL-colesterol disminuido, mientras que 34 pacientes (23%) tenían hipertrigliceridemia. En cuanto al perfil glucémico, 168 pacientes (66,4%) presentaban RI. 56 pacientes (22,1%) presentaban déficit de zinc. Los niveles medios de PCR en la cohorte global fueron 5,3

(DE 9,6), el 16,6% de los pacientes presentaron PCR elevada (>10 mg/L). Respecto a los hombres, de los 182 hombres que participaron en el estudio, 172 tenían realizado estudio hormonal. El nivel medio de testosterona en los hombres fue 467,3 ng/dL (DE 235,4) y 34 pacientes (19,8%) tenían niveles disminuidos.

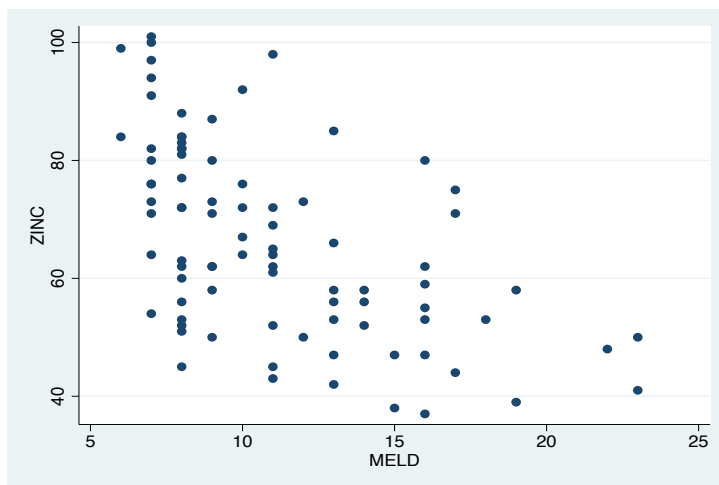
Tabla 1. Características analíticas de los 261 pacientes incluidos en el estudio	
Creatinina elevada (>1,2 mg/dl), n(%)	17 (6,5)
Colesterol total elevado (>200 mg/dl), n(%)	42 (16,1)
Colesterol-HDL disminuido, n(%)	63 (24,1)
Colesterol-LDL elevado (>160 mg/dl), n(%)	10 (3,8)
Triglicéridos elevados (>200 mg/dl), n(%)	34 (23)
Albúmina (g/dL), media (DE)	4,15 (0,6)
Proteínas (g/dL), media (DE)	7,67 (4,3)
Sodio (mmol/L), media (DE)	139,45 (8,4)
Potasio (mmol/L), media (DE)	4,88 (8,7)
Bilirrubina (mg/dl), media (DE)	1,50 (2,2)
Magnesio (mmol/L), media (DE)	0,8 (0,1)
Hierro (µg/dl), media (DE)	97,18 (44,8)
Vitamina B12 (pg/mL), media (DE)	659,98 (613,7)
Ácido fólico (ng/mL), media (DE)	10,18 (7,8)
Zinc disminuido, n (%)	56 (22,1)
Glucosa (mg/dl), media (DE)	114,28 (42,3)
RI, n(%)	168 (66,4)
PCR (mg/L), media (DE)	5,34 (9,6)
Linfocitos (10E3/microL), media (DE)	1,77 (2)
Testosterona disminuida (hombres; n=172), n(%)	34 (19,9)

Los pacientes con cirrosis hepática por alcohol presentaron menores niveles de zinc (66,5 vs. 76,2 mcg/dL; $p<0,001$) y magnesio (0,78 vs. 0,81 mmol/L; $p=0,026$) que los pacientes con cirrosis no etílica. Además, estos pacientes presentaron mayores niveles de vitamina B12 que los pacientes con cirrosis por otra etiología (801,5 vs. 585,3 pg/mL;

p=0,008). Los hombres con cirrosis etílica presentaron menores niveles de testosterona que los hombres con cirrosis no etílica (411,2 vs. 507,7 ng/dL; p=0,008).

Respecto a los 56 pacientes con déficit de zinc, estos presentaban mayor gravedad de la enfermedad hepática (MELD score 13 vs. 9,2; p<0,001). Evidenciando una correlación negativa moderada entre los niveles de zinc y la gravedad de la enfermedad hepática por MELD (r=-0,47; p<0,001) (Figura 8).

Figura 8. Correlación entre los niveles de zinc y la gravedad de la enfermedad hepática



Además, los estadios de Child-Pugh B y C fueron más frecuentes en los pacientes con déficit de zinc (44,6 vs. 12,6% y 21,4 vs. 0%, respectivamente; p<0,001, χ^2 para tendencia). El antecedente de descompensación de la enfermedad hepática fue más frecuente en los pacientes con los niveles de zinc disminuidos (73,2 vs. 36,9%; p<0,001), incluido el antecedente de EH (37,5 vs. 8,1%; p<0,001). El antecedente de infección bacteriana también fue más frecuente entre los pacientes con déficit de zinc (19,6 vs. 5,6%; p=0,001).

Respecto a los parámetros analíticos, el zinc presentó una correlación moderada-alta positiva con la albúmina (r=0,68; p<0,001) y una correlación negativa baja con la PCR (r=-0,28; p<0,001).

Los pacientes con déficit de zinc tenían un IMC menor que los pacientes con niveles de zinc en rango de la normalidad (27,4 vs. 29,3 kg/m²; p=0,018). Además, estos pacientes presentaron menor AF en la bioimpedanciometría que los pacientes con niveles de zinc normales (3 vs. 4,2°; p<0,001).

Los pacientes con déficit de zinc tenían menos fuerza de agarre (22,6 vs. 30,1 kg; $p<0,001$). Esta diferencia se evidenció tanto en hombres (26,2 vs. 34kg; $p<0,001$), como en mujeres (17 vs. 20kg; $p=0,050$). Aunque la correlación entre dinamometría de mano y zinc fue baja ($r=0,32$; $p<0,001$).

En cuanto a los pacientes con evaluación de la masa muscular en el TC abdominal, el déficit de zinc fue más prevalente entre los pacientes con sarcopenia (52,2 vs. 35,7%; $p=0,050$). Además, 13 pacientes (28,3%) tenían diagnóstico de fragilidad respecto los 8 pacientes (6,4%) con fragilidad en el grupo de pacientes con niveles de zinc conservados ($p<0,001$).

Para realizar el modelo de regresión multivariado, primero se seleccionaron las variables por eliminación progresiva (*backward*). Para ello, se incluyeron las variables: etiología etílica, Child-Pugh score, antecedente de descompensación hepática previa, antecedente de infección bacteriana, sarcopenia, IMC, dinamometría de mano y el AF. No se incluyó MELD score porque ya se utilizó el Child-Pugh score, que aunaba las variables analíticas de albúmina, bilirrubina e INR. No se incluyó el antecedente de EH, ya que se tuvo en cuenta en la variable descompensación hepática previa. Tampoco se incluyó la variable fragilidad ya que estos pacientes se incluían en sarcopenia.

Los factores que se asociaron de forma independiente con la presencia de déficit de zinc fueron la etiología de cirrosis por alcohol (OR 3,2, IC 95% 1,4-7,4; $p=0,007$), mayor gravedad de la enfermedad hepática (Child-Pugh score) (OR 1,3, IC 95% 1,1-1,5; $p<0,001$) y menor AF (OR 0,3, IC 95% 0,2-0,5; $p<0,001$).

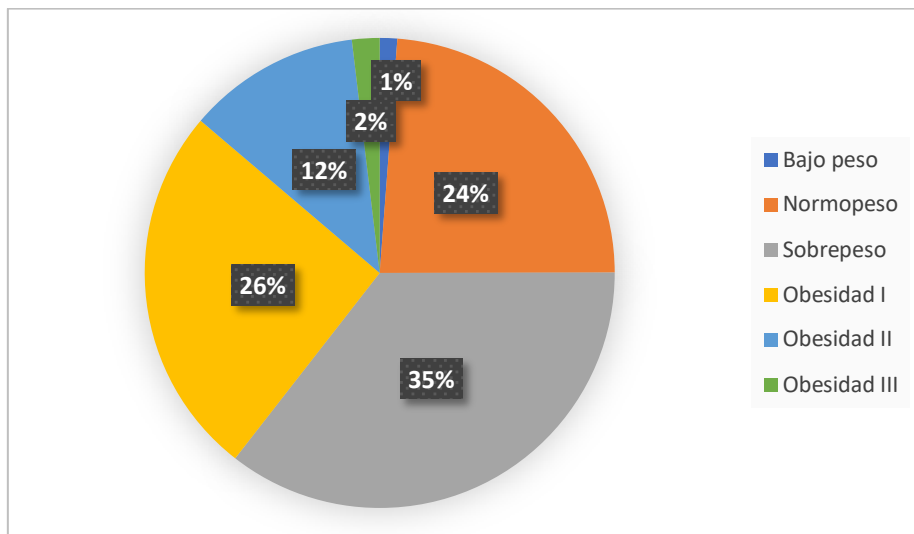
En cuanto a las implicaciones pronósticas, los pacientes con déficit de zinc presentaron mayor riesgo de descompensación de la enfermedad hepática durante el seguimiento (41,5 vs. 11,3%; $p<0,001$), incluida la EH (18,9 vs. 2,6%; $p<0,001$). También presentaron mayor riesgo de mortalidad durante el seguimiento (21,2 vs. 3,6%; $p<0,001$).

5.1.4. Evaluación nutricional

Medidas antropométricas

El IMC medio fue 28,8 kg/m² (DE 5,2), y el 39,5% de la cohorte presentaba IMC >30 kg/m² (obesidad). La distribución de los pacientes según el IMC se describe en la Figura 9.

Figura 9. Distribución del IMC en los 261 pacientes de la cohorte global



El perímetro abdominal medio fue 103,3 cm (DE 13,8), presentado aumento del perímetro abdominal un 28,4% de la cohorte. El pliegue tricipital medio fue 20,2 mm (DE 8). 16 pacientes (6,1%) presentaban MAMC disminuido, con un MAMC medio de 25,2 (DE 3,8).

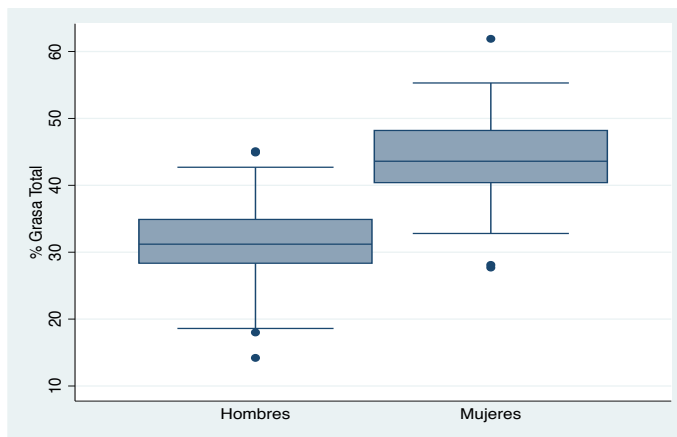
Bioimpedanciometría

Los valores del análisis de impedanciometría en la cohorte de pacientes aparecen descritos en la Tabla 2.

Tabla 2. Valores de la bioimpedanciometría	
Porcentaje de grasa corporal total, %, media (DE)	35,2 (8)
Grasa visceral, media (DE)	14,8 (4,9)
Grasa visceral aumentada (>12), n(%)	170 (68,8)
Sarcopenia por Impedanciometría, n(%)	51 (20,5)
Ángulo de Fase, °, media (DE)	3,9 (1,2)

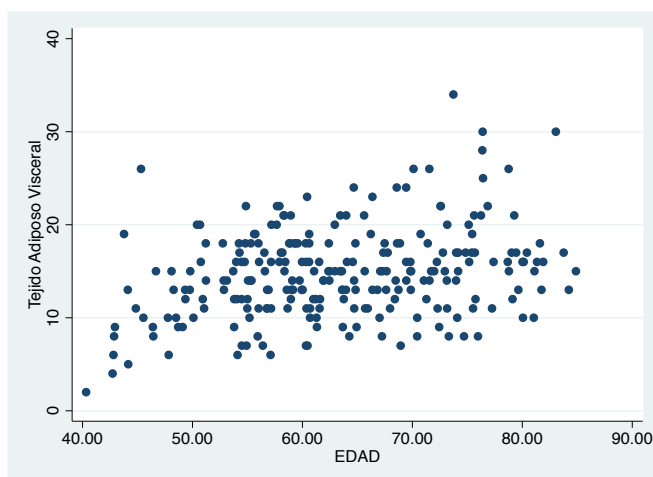
El porcentaje de grasa corporal total fue mayor en mujeres que en hombres (43,7 vs. 31,4%; $p < 0,001$) (Figura 10).

Figura 10. Porcentaje de grasa corporal total en función del sexo



La grasa visceral fue mayor en hombres que en mujeres (16,4 vs. 11,4; $p<0,001$). Además, ésta aumentaba con la edad ($r=0,25$; $p<0,001$) (Figura 11) y se asociaba con la etiología esteatohepatitis grasa no alcohólica (19,8 vs. 14,1; $p<0,001$).

Figura 11. Correlación entre tejido adiposo visceral y la edad



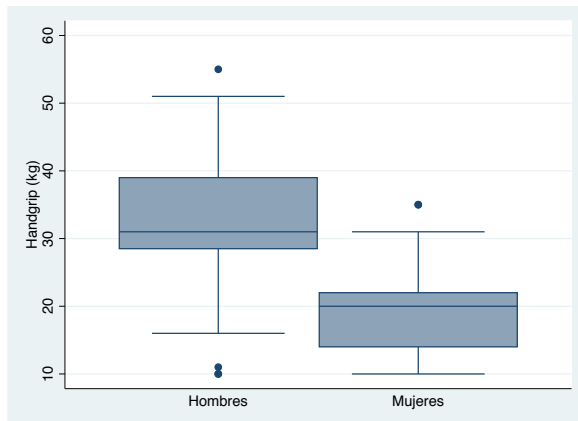
Los pacientes con cirrosis de origen etílico presentaron menor porcentaje de grasa corporal total que los pacientes con cirrosis por otra etiología (33,3 vs. 36,2%; $p=0,005$). Pero no existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la grasa visceral (16,7 vs. 14,9; $p=0,753$). No se evidenciaron diferencias en el porcentaje de grasa corporal total entre los pacientes con cirrosis etílica compensada y descompensada (32,9 vs. 33,6%; $p=0,641$). Sin embargo, se detectó que los pacientes con cirrosis hepática compensada tenían mas grasa visceral que los pacientes con cirrosis descompensada (15,6 vs. 13,7; $p=0,047$).

Dinamometría de mano

La media en la cohorte global fue 28,6 kg (DE 10,2). 26 pacientes (10,2%) tenían fuerza disminuida según la dinamometría de mano para edad y sexo.

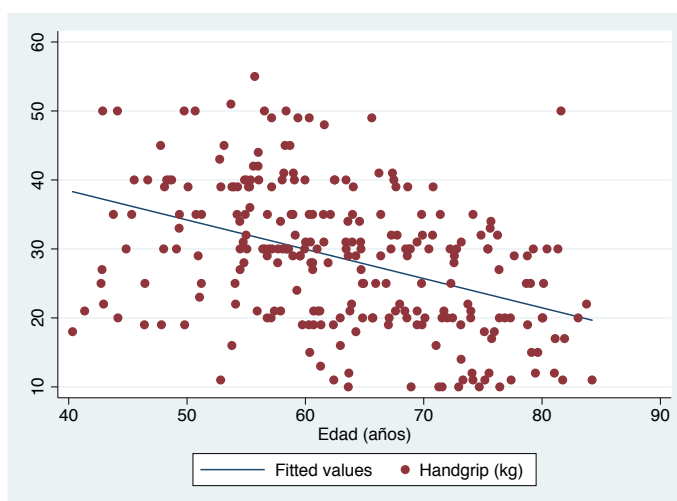
La fuerza muscular medida mediante dinamometría de mano fue menor en las mujeres que en los hombres (19,2 vs. 32,6 kg; $p < 0,001$) (Figura 12).

Figura 12. Fuerza muscular medida mediante dinamometría manual en función del sexo



No se evidenciaron diferencias significativas en la edad media entre los pacientes con disminución de fuerza y los pacientes con fuerza conservada (61 vs. 63 años; $p = 0,210$). Si bien, la fuerza muscular medida mediante dinamometría de mano disminuyó con la edad, con una correlación moderada ($r = -0,43$; $p < 0,001$).

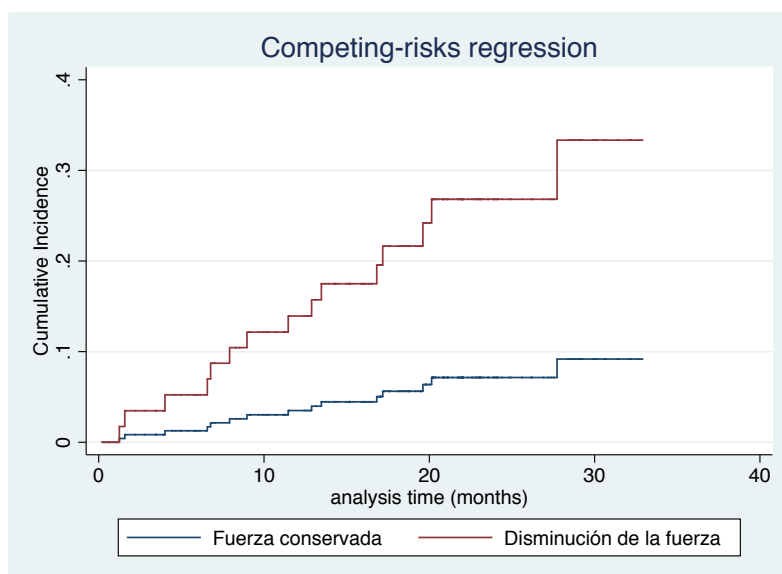
Figura 13. Correlación entre fuerza muscular y la edad



La disminución de la fuerza no se relacionó con la etiología de la cirrosis hepática ($p=0,128$). Los pacientes con disminución de la fuerza en la dinamometría de mano tenían mayor gravedad de la enfermedad hepática (MELD score: 12,5 vs. 9,8; $p<0,001$). Además, se evidenció una mayor frecuencia de antecedente de EH (30,8 vs. 12,7%; $p=0,013$) y de infecciones bacterianas (26,9 vs. 7,4%; $p=0,001$) en los pacientes con fuerza muscular disminuida. En cuanto a la bioimpedanciometría, los pacientes con dinamometría de mano disminuida tenían menor AF (3,2 vs. 4°; $p=0,001$).

Respecto a las implicaciones pronósticas, el riesgo de descompensación de la enfermedad hepática no se asoció con la disminución de la fuerza de agarre (26,7 vs. 15,9%; $p=0,281$). No obstante, el riesgo de presentar EH durante el seguimiento fue mayor en los pacientes con disminución de la fuerza (20 vs. 5%; $p=0,051$). Y respecto al riesgo de mortalidad durante el seguimiento, los pacientes con disminución de la fuerza medido mediante dinamometría de mano presentaron mayor riesgo de muerte que los pacientes con fuerza conservada para edad y sexo (26,7 vs. 5,5%; $p=0,013$). La probabilidad de mortalidad a los 6, 12, 18 y 24 meses en los pacientes con fuerza conservada fue: 0,63%, 3,89%, 5,45% y 7,85%, mientras que en los pacientes con disminución de la fuerza en dinamometría de mano fue: 22,2%, 33,33%, 45,45% y 45,45%, respectivamente (Log-rank $p<0,001$) (Figura 14).

Figura 14. Riesgo de mortalidad en función de la dinamometría de mano

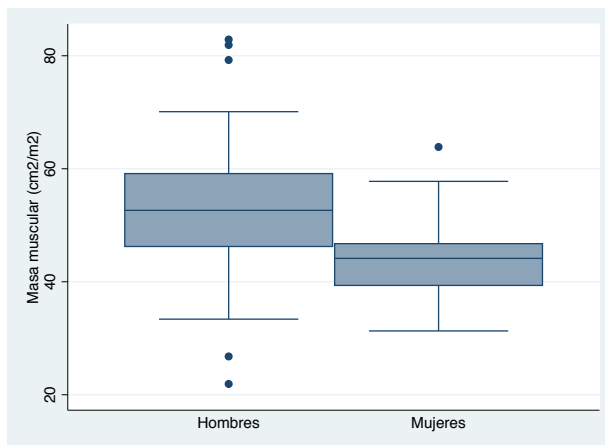


*Riesgo competitivo, trasplante hepático

5.1.5. Evaluación de sarcopenia

174 pacientes (66,7%) tenían TC abdominal realizado por indicación médica en los 2 meses próximos a la inclusión en el estudio. El índice muscular medio fue $50,5 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ (DE 10,1) y 71 pacientes (40,8%) presentaban sarcopenia. La masa muscular medida mediante TC abdominal fue menor en las mujeres que en los hombres (43,6 vs. 53,3 cm^2/m^2 ; $p < 0,001$) (Figura 15).

Figura 15. Masa muscular medida mediante TC abdominal en función del sexo



5.1.6. Evaluación de Fragilidad

A los 174 pacientes que tenían un TC de abdomen para la evaluación de sarcopenia, se les evaluó también la presencia de fragilidad. 23 pacientes (13,2%) presentaron fragilidad, es decir, disminución de la masa muscular en el TC abdominal y disminución de la fuerza en la dinamometría de mano.

5.1.7. Otras evaluaciones:

Elasticidad hepática

La elastografía de transición se midió en 186 pacientes (71,3%). La elasticidad hepática media fue 24,7 Kpa (DE 14,8).

Densidad mineral ósea

177 pacientes (68,1%) tenían realizada densitometría ósea en el mes posterior a la inclusión en el estudio. 91 pacientes (51,4%) tenían *osteodistrofia hepática* (57 pacientes (32,2%) con osteopenia y 34 pacientes (19,2%; IC95% 13,7-25,8%) con

osteoporosis). De los 8 pacientes con colestasis, 3 pacientes (37,5%; IC95% 8,5-75,5%) tenían osteoporosis.

Los pacientes con osteoporosis eran mayores (63 vs. 60 años; $p=0,047$). Sin embargo, la presencia de osteoporosis no se relacionó con el sexo ($p=0,996$).

Tampoco se evidenció asociación estadísticamente significativa con la etiología de cirrosis hepática ($p=0,318$). Ni se relacionó con la gravedad de la enfermedad hepática (MELD score: 10,4 vs. 9,7; $p=0,304$).

Respecto a los parámetros analíticos, los pacientes con osteoporosis tenían menores niveles de zinc (66,5 vs. 73,9 mcg/dL; $p=0,017$). No se evidenció asociación entre los niveles de bilirrubina y la presencia de osteoporosis ($p=0,906$), tampoco si se analizaban únicamente los 8 pacientes con enfermedades colestasicas y densitometría ósea de nuestra cohorte (2,1 vs. 10,3 mg/dl; $p=0,244$).

En cuanto a las medidas antropométricas, el IMC no se asoció con la presencia de osteoporosis (27,6 vs. 29,2 kg/m²; $p=0,073$). Pero estos pacientes presentaron menor perímetro abdominal que los pacientes sin osteoporosis (99 vs. 104,6 cm; $p=0,035$).

Evaluación cognitiva

Se realizó cribado para EHM en 168 pacientes, de los cuales 24 pacientes (14,3%; IC 95% 9,4-20,5) presentaron dicho diagnóstico. Alcanzando el 35% (IC 95% 20,6-51,7) (14 pacientes) entre los 40 pacientes con cirrosis hepática descompensada (Child-Pugh B y C) y cribado para EHM.

Los pacientes con mayor gravedad de la enfermedad hepática presentaban con mayor frecuencia EHM (MELD score 12,1 vs. 9,7; $p=0,001$). Además, los estadios de Child-Pugh B y C fueron mas frecuentes en los pacientes con diagnóstico de EHM (41,7 vs. 16,2% y 16,7 vs. 1,4%, respectivamente; $p<0,001$, χ^2 para tendencia). El antecedente de descompensación de la enfermedad hepática fue más prevalente en estos pacientes (66,7 vs. 41,7%; $p=0,023$), incluido el antecedente de EH (29,2 vs. 9,7%; $p=0,008$).

Respecto a los valores analíticos, los pacientes con EHM tenían menores niveles de zinc (66,2 vs. 74,1 mcg/dL; $p=0,024$).

Únicamente se evidenció asociación estadísticamente significativa con menores valores de dinamometría de mano en los hombres (28,8 vs. 35,1 Kg; $p=0,007$), no siendo así en las mujeres (17,5 vs. 18,3 kg; $p=0,754$). En cuanto a la presencia de sarcopenia en el TC,

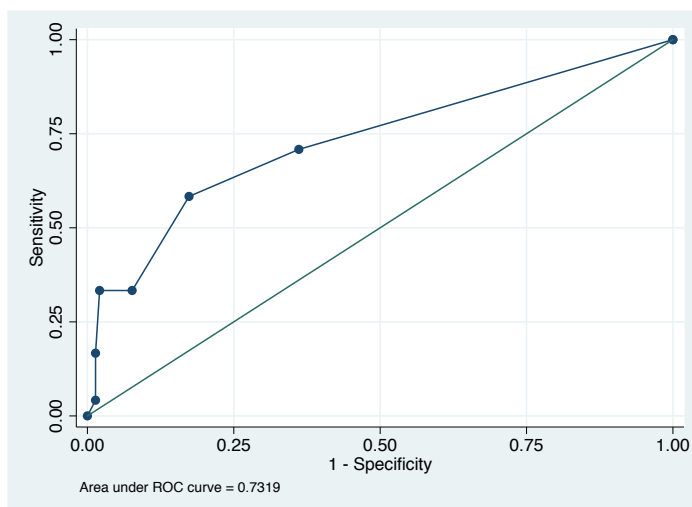
no se evidenció diferencias estadísticamente significativas con el diagnóstico de EHM (47,6 vs. 35,6%; $p=0,303$). Además, la presencia de EHM fue más frecuente entre los hombres con fragilidad (31,3 vs. 7,1%; $p=0,007$), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres.

Para realizar el modelo de regresión multivariado, primero se seleccionaron las variables por eliminación progresiva (*backward*). Para ellos, se incluyeron las variables: Child-Pugh score, antecedente de descompensación hepática y niveles de zinc.

No se incluyó MELD score porque ya se utilizó el Child-Pugh score, que incluía los niveles de albúmina ($p=0,002$ en el análisis univariado). Tampoco se incluyó el antecedente de EH, ya que se tuvo en cuenta en la variable descompensación hepática previa.

Child-Pugh score fue la única variable que se asoció de forma independiente con el diagnóstico de EHM (OR 1,84, IC95% 1,39-2,44; $p<0,001$), con un área bajo la curva ROC 0,73 (IC95% 0,61-0,85) (Figura 16).

Figura 16. Curva ROC de la asociación entre Child-Pugh score y EHM

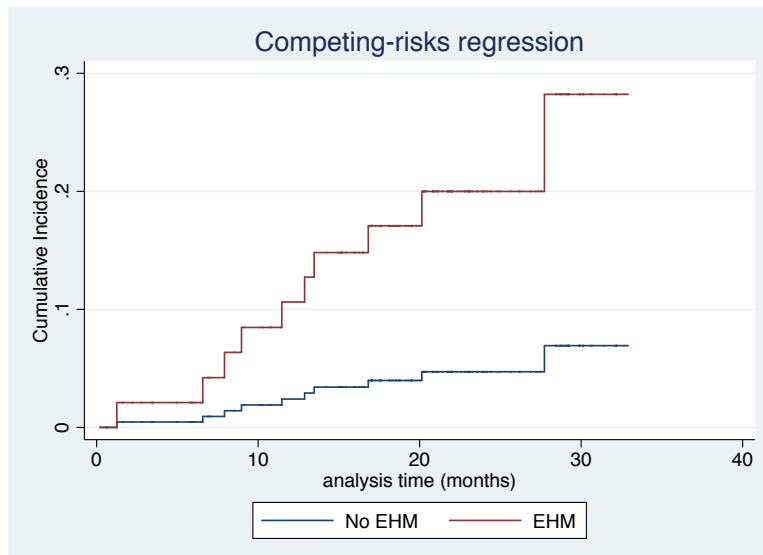


Respecto a las implicaciones pronósticas, los pacientes con EHM presentaron mayor riesgo de descompensación de la enfermedad hepática durante el seguimiento (35 vs. 12,7%; $p=0,011$). Sin embargo, únicamente 3 pacientes con EHM presentaron EH durante el seguimiento. Por lo que no se evidenció relación entre el diagnóstico basal de EHM y el riesgo de desarrollar EH (15 vs. 4,8%; $p=0,108$).

Los pacientes con diagnóstico basal de EHM presentaron mayor riesgo de muerte que los pacientes sin EHM (20,6 vs. 5,3%; $p=0,013$). La probabilidad de mortalidad a los 6,

12, 18 y 24 meses en los pacientes sin alteración cognitiva fue: 0%, 1,85%, 4,75% y 4,75%, mientras que en los pacientes con EHM fue: 7,14%, 21,43%, 21,43% y 33,52, respectivamente (Log-rank $p=0,001$) (Figura 17).

Figura 17. Riesgo de mortalidad en función del cribado de EHM



*Riesgo competitivo, trasplante hepático. ** EHM: encefalopatía hepática mínima.

5.1.8. Evaluación de trombosis de la vena porta

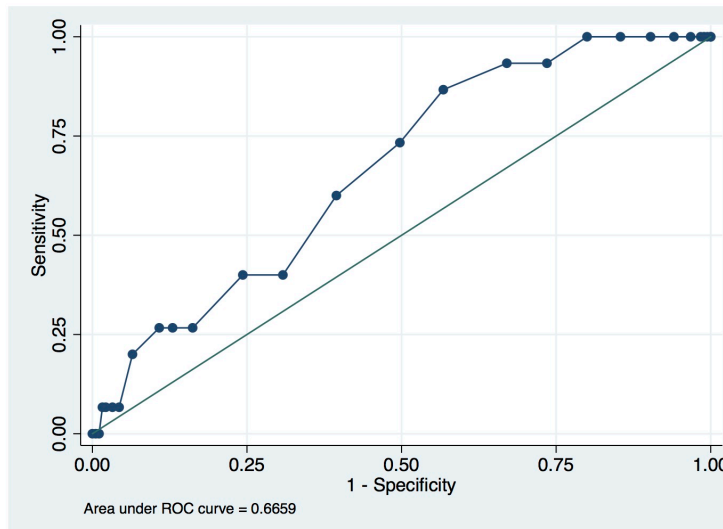
16 pacientes tenían TVP, la mayoría con TVP parcial (13 pacientes). De los 16 pacientes, 6 tenían trombosis de la porta principal y 5 pacientes tenían trombosis de las ramas de la vena porta. Por último, 5 pacientes presentaban trombosis con extensión a la vena mesentérica superior.

La TVP fue más frecuente entre los hombres (93,8 vs. 68,2%; $p=0,032$). Los pacientes con TVP tenían un mayor perímetro abdominal (111,9 vs. 103,2 cm; $p=0,020$), grasa visceral (17,1 vs. 14,5; $p=0,036$) y diámetro del bazo (152 vs. 132,5 mm; $p=0,002$) que los pacientes sin TVP. La TVP también fue más frecuente en pacientes con antecedente de descompensación hepática (81,3 vs. 41,9%; $p=0,002$) y con varices esofágicas grandes (62,5 vs. 33,3%; $p=0,019$), y por lo tanto en tratamiento con betabloqueantes (81,3 frente a 43,7%, $p=0,004$).

En el análisis multivariado simplificado, los factores que se asociaron de forma independiente con la presencia de TVP fueron la grasa visceral (OR 1,2, IC 95% 1,03-1,3; $p=0,01$), y la presencia de hipertensión portal (OR 13, IC 95% 1,6-108,3; $p=0,02$).

En cuanto al tejido adiposo visceral, el punto de corte óptimo para predecir TVP fue 14 (índice de Youden=0,7). Presentando una sensibilidad del 86,7%, una especificidad del 43,2%, y un área bajo la curva ROC de 0.7 (IC del 95% 0,6-0,8) (Figura 18).

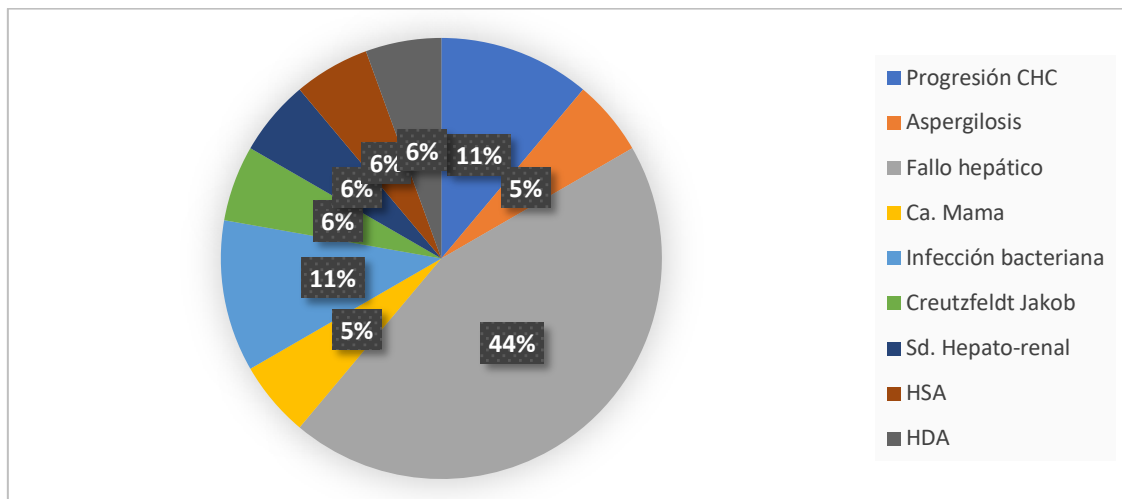
Figura 18. Área bajo la curva ROC del punto de corte de grasa visceral para predecir TVP



5.2. Seguimiento

Se realizó un seguimiento mediano de 18,9 meses (rango: 0,2-34 meses) desde el momento de la inclusión en el estudio hasta la muerte o el trasplante hepático. Durante el seguimiento, 44 pacientes (17,3%) presentaron descompensación hepática (28 con pacientes descompensación hidrópica, 8 pacientes con hemorragia digestiva alta variceal, de los cuales 4 pacientes precisaron la colocación de un TIPs y 1 paciente con peritonitis bacteriana espontánea). Asimismo, 15 pacientes (6,1%) presentaron infección bacteriana y 8 pacientes (3,2%) desarrollaron TVP durante el seguimiento. 18 pacientes (7,1%) fallecieron durante el seguimiento. La Figura 19 muestra las causas de fallecimiento.

Figura 19. Causas de muerte durante el seguimiento.



*Progresión CHC: progresión carcinoma hepatocelular; Ca. Mama: carcinoma de mama; Sd. Hepato-renal: síndrome hepato-renal; HSA: hemorragia subaracnoidea; HDA: hemorragia digestiva alta.

Además, 7 pacientes (4%) presentaron algún tipo de fractura ósea espontánea. Los pacientes con osteoporosis presentaron mayor riesgo de fracturas espontáneas durante el seguimiento (20 vs. 0,9%; $p=0,001$). De los valores de la densitometría ósea, únicamente un menor T score en la columna se asoció con mayor riesgo de fracturas espontáneas (-2,8 vs. -0,8; $p=0,010$). El riesgo de fractura no se asoció con la etiología de la cirrosis hepática ($p=0,570$), ni con el sexo de los pacientes ($p=0,570$). Asimismo, no se evidenció asociación con el IMC (26,7 vs. 29,2 kg/m²; $p=0,197$). El diagnóstico de sarcopenia no se asoció con el riesgo de presentar fracturas espontáneas durante el seguimiento (60 vs. 33,7%; $p=0,340$). Sin embargo, el riesgo de presentar estas fracturas se asoció con una menor masa muscular medida mediante TC (41 vs. 52 cm²/m²; $p=0,019$). Los pacientes que presentaron fracturas espontáneas durante el seguimiento tenían menos fuerza medida mediante dinamometría de mano que los pacientes que no sufrieron ninguna fractura (19,4 vs. 30,1 Kg; $p=0,007$). De los 7 pacientes que presentaron fracturas óseas durante el seguimiento, ninguno falleció tras ésta.

Por último, 23 pacientes (10,2%) recibieron trasplante hepático durante el seguimiento. En estos pacientes se realizó un seguimiento (desde el trasplante hepático hasta el final del seguimiento) mediano de 11,1 meses (rango: 0-29,5 meses). Las complicaciones en el tras trasplante hepático fueron: 2 pacientes con tromboembolismo pulmonar, 6 pacientes con estenosis de la anastomosis, 1 paciente con trombosis de la vena

esplénica y estenosis de la anastomosis, 1 paciente con fibrilación auricular y 1 paciente con ascitis persistente tras el trasplante hepático. Durante este seguimiento, 3 pacientes (13%) fallecieron por trombosis arteria hepática, disfunción precoz del injerto y hemorragia digestiva alta.

5.3. Sarcopenia

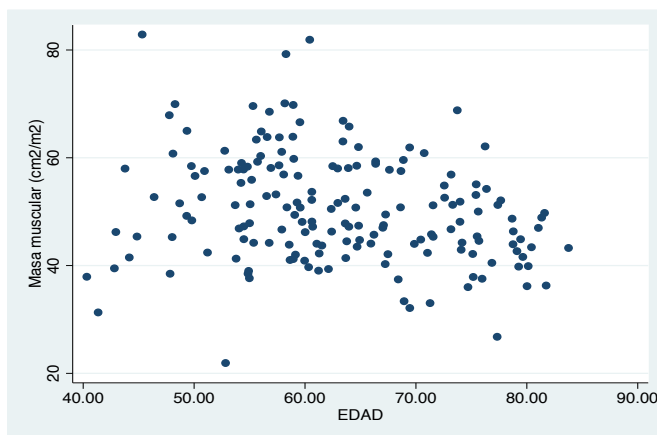
71 pacientes (40,8%), de los 174 con TC abdominal, fueron diagnosticados de sarcopenia.

5.3.1. Factores relacionados con sarcopenia

Características demográficas

No se evidenciaron diferencias significativas en la edad media de los pacientes. La media de edad de los pacientes con sarcopenia fue 65 vs. 62 años en los que no tenían sarcopenia ($p=0,077$). Sin embargo, la masa muscular medida de forma cuantitativa disminuyó con la edad, si bien la correlación fue débil ($r=-0,24$; $p=0,002$) (Figura 20).

Figura 20. Correlación entre masa muscular (cm^2/m^2) y edad.



La sarcopenia fue más prevalente en los hombres que en las mujeres (49,2 vs. 20%; $p<0,001$).

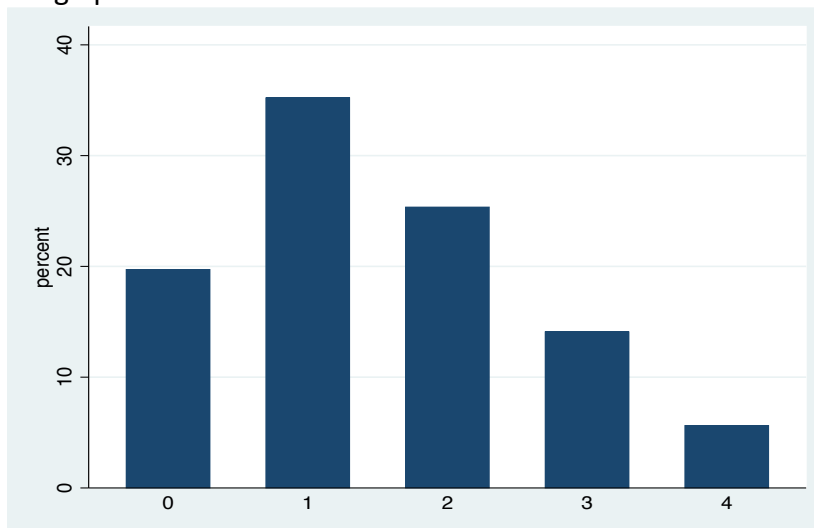
Características clínicas

En el análisis univariado la presencia de sarcopenia no se relacionó con la etiología de la cirrosis hepática ($p=0,151$).

Los pacientes con sarcopenia tenían mayor gravedad de la enfermedad hepática, siendo mayor el MELD score en los pacientes con sarcopenia que en los pacientes con masa muscular conservada (11,8 vs. 9,6; $p<0,001$). Además, los estadios de Child-Pugh B y C fueron mas frecuentes entre los pacientes con sarcopenia (28,2 vs. 22,3% y 12,7 vs. 2,9%, respectivamente; $p=0,016$, χ^2 para tendencia). Evidenciando una correlación negativa baja entre la masa muscular y las puntuaciones de MELD y Child-Pugh ($r=-0,212$ y $r=-0,211$, respectivamente; $p<0,001$).

Por otra parte, el antecedente de EH fue más frecuente en los pacientes con sarcopenia (25,4 vs. 13,6%; $p=0,049$). Aunque la presencia de sarcopenia no se asoció con el antecedente de descompensación hepática (56,3 vs. 45,6%; $p=0,165$). El antecedente de infección fue más frecuente en los pacientes con sarcopenia (21,1 vs. 3,9%; $p=0,001$). Además, los pacientes con sarcopenia tenían menor riesgo de presentar síndrome metabólico que los pacientes con masa muscular conservada (19,7 vs. 35,9%; $p=0,021$). Evidenciando una correlación positiva débil entre la masa muscular y el número de componentes del síndrome metabólico ($r=0,27$; $p<0,001$). Así como una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de sarcopenia y un menor número de factores de riesgo para síndrome metabólico (χ^2 para tendencia; $p=0,001$; Figura 21).

Figura 21. Porcentaje de pacientes con sarcopenia en función del número de factores de riesgo para síndrome metabólico.



* χ^2 para tendencia; $p=0,001$. La prevalencia de sarcopenia disminuyó con el número de factores de riesgo de síndrome metabólico: 14 pacientes (19,7%) no tenían ningún factor de riesgo de síndrome metabólico, 25 pacientes (35,2%) tenían 1 factor de riesgo, 18 pacientes (25,4%) tenían 2 factores de riesgo de síndrome metabólico, 10 pacientes (14,1%) tenían 3 factores de riesgo de síndrome metabólico, 4 pacientes (5,6%) tenían 4 factores de riesgo de síndrome metabólico, y ningún paciente tenía todos los componentes que definen síndrome metabólico.

Características analíticas

Respecto a las características analíticas (Tabla 3), los pacientes con sarcopenia tenían menores niveles de albúmina que los pacientes sin sarcopenia ($p=0,018$). Además, los pacientes con sarcopenia presentaron mayores niveles de bilirrubina (2,4 vs. 1,2 mg/dl; $p=0,006$) e INR (1,4 vs. 1,3 R.N.; $p=0,036$). Por otra parte, los niveles de zinc fueron menores en los pacientes con sarcopenia (66,3 vs. 74 mcg/dL; $p=0,004$).

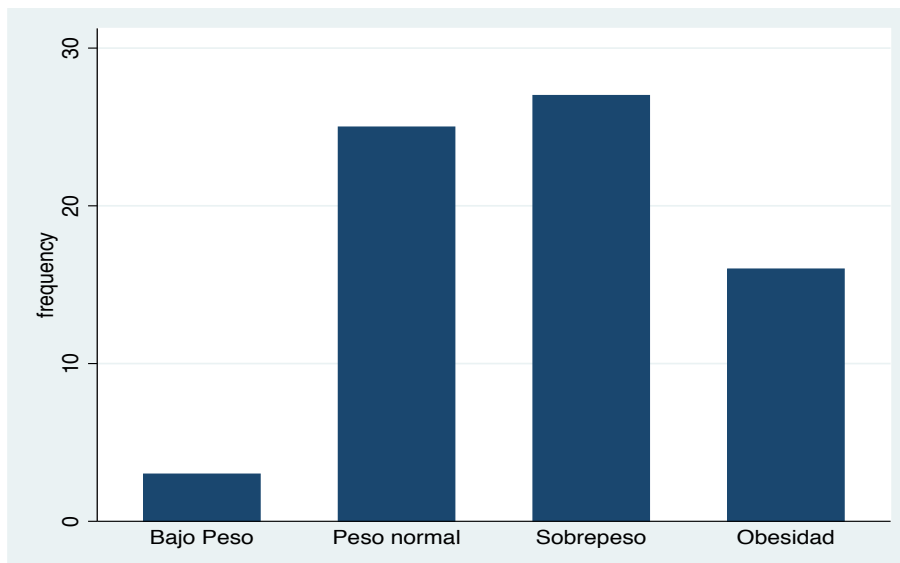
Tabla 3. Características analíticas entre los pacientes con Sarcopenia y masa muscular conservada			
	Sarcopenia (n=71)	No Sarcopenia (n=103)	p
Proteínas (g/dL), media (DE)	7,5 (0,7)	7,4 (0,7)	0,511
Albumina (g/dL), media (DE)	4 (0,6)	4,2 (0,5)	0,018
Creatinina (mg/dl), media (DE)	0,9 (0,3)	0,9 (0,2)	0,175
Bilirrubina (mg/dl), media (DE)	2,4 (3,9)	1,2 (1)	0,006
INR (R.N.), media (DE)	1,4 (0,5)	1,3 (0,3)	0,036
Zinc (mcg/dL), media (DE)	66,3 (14,3)	74 (18,6)	0,004
Linfocitos (10E3/microL), media (DE)	1,5 (0,6)	2 (3,1)	0,125
Testosterona (hombres, n=118) (ng/dL), media (DE)	427,4 (265,5)	469,9 (223,5)	0,348
Testosterona disminuida (hombres, n=118), n (%)	20 (34,5)	8 (13,6)	0,008
HOMA-IR	5,1 (5,6)	8 (7)	0,006

Medidas antropométricas

En cuanto al diagnóstico de sarcopenia mediante las medidas antropométricas:

- Un menor IMC se relacionó de forma estadísticamente significativa con la presencia de sarcopenia (26,7 vs. 31 kg/m²; $p<0,001$). Únicamente 3 pacientes (1,2%) tenían IMC <18,5 kg/m² y todos ellos fueron diagnosticados de sarcopenia en el TC abdominal. La distribución de la presencia de sarcopenia en función del IMC se muestra en la Figura 22.

Figura 22. Distribución de la presencia de sarcopenia en función del IMC.



*Chi² para tendencia, $p=0,001$. **Se evidenció sarcopenia en 3 pacientes (100%) con bajo peso, 25 pacientes (71,4%) con normo peso, 27 pacientes (47,4%) con sobrepeso y 16 pacientes (20,3%) con obesidad.

- Los pacientes con sarcopenia tenían menor perímetro abdominal que los pacientes con masa muscular conservada (101,6 vs. 107,3 cm; $p=0,007$).
- No se evidenció asociación entre el pliegue cutáneo tricipital y la presencia de sarcopenia (19,3 vs. 21,9 mm; $p=0,085$).
- MAMC se relacionó de forma estadísticamente significativa con la presencia de sarcopenia tanto en hombres (24,5 vs. 27,4; $p=0,001$), como en mujeres (21,8 vs. 29,9; $p=0,022$). Los pacientes con MAMC disminuido presentaron con mayor frecuencia sarcopenia que los pacientes con MAMC normal (9,9 vs. 2,9%; $p=0,093$).

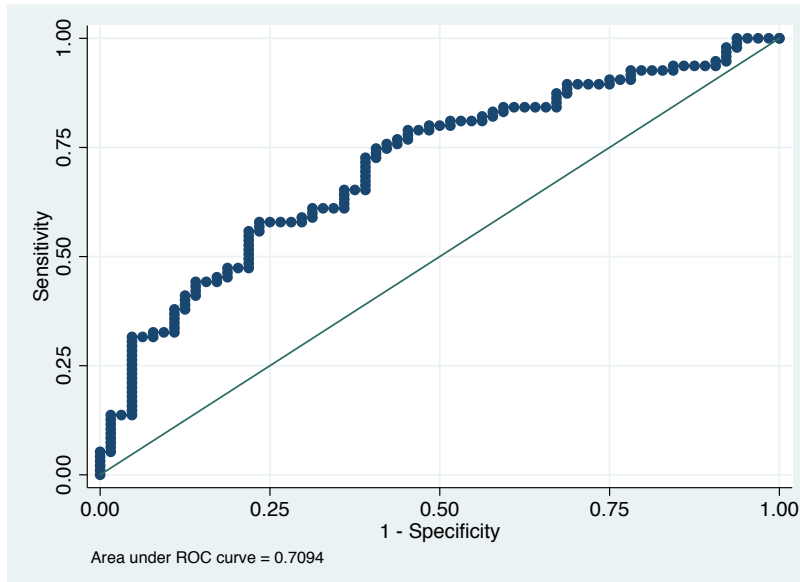
Bioimpedanciometría

Respecto a la bioimpedanciometría, el punto de corte de $AF \leq 4,9^\circ$ se relacionó de forma estadísticamente significativa con la presencia de sarcopenia en el TC abdominal (85,9 vs. 67%; $p=0,005$). Además, esta asociación se mantuvo tras excluir a los pacientes en tratamiento con diuréticos (83,3 vs. 57,6%; $p=0,008$) y con cirrosis descompensada (85,7 vs. 59,7%; $p=0,003$).

Por otro lado, los pacientes con sarcopenia tenían menor AF que los pacientes con masa muscular conservada (3,4 vs. 4,2°; $p<0,001$). El área bajo la curva ROC del AF para el diagnóstico de sarcopenia fue 0,709 (Figura 23). Asimismo, el punto de corte del AF para

el diagnóstico de sarcopenia fue 4°. Presentando un índice de Youden de 0,345, una sensibilidad del 58% y especificidad del 77%.

Figura 23. Curva ROC del AF para el diagnóstico de Sarcopenia



Los pacientes con sarcopenia presentaron menor porcentaje de grasa corporal total que los pacientes con masa muscular conservada (32,9 vs. 37,6%; $p < 0,001$). Sin embargo, no se evidenció asociación con la grasa visceral ($p = 0,530$).

Dinamometría de mano

No se evidenció asociación entre la fuerza de agarre medida mediante dinamometría de mano y la presencia de sarcopenia en el TC abdominal (27,8 vs. 29 kg; $p = 0,448$).

Otras evaluaciones

No se evidenció asociación entre la elasticidad hepática medida mediante FibroScan® y la presencia de sarcopenia en el TC abdominal (27 vs. 25,9 Kpa; $p = 0,705$). Por último, a pesar de que la presencia de osteoporosis fue más frecuente en los pacientes con sarcopenia (27,5 vs. 13,9%; $p = 0,083$), esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

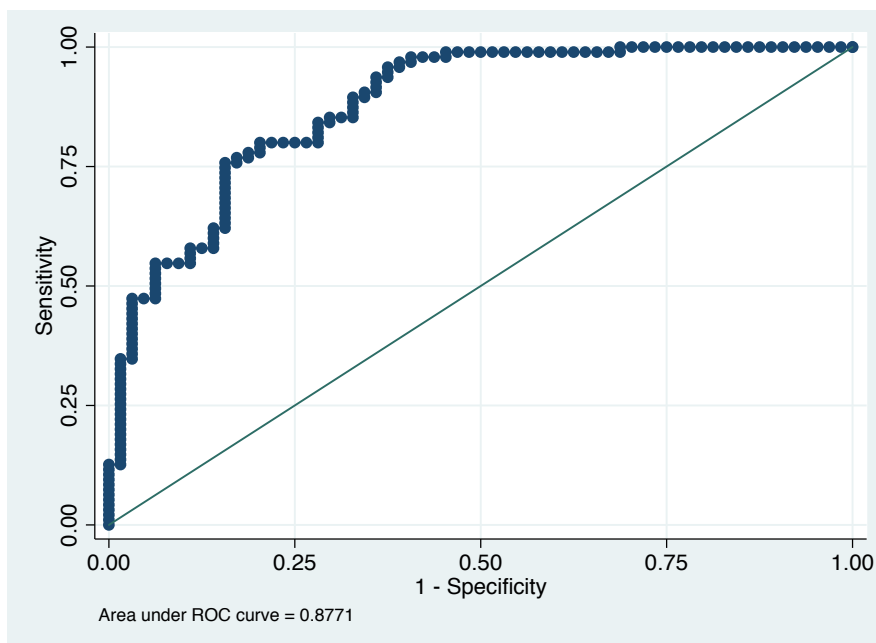
Análisis Multivariado

Para realizar el modelo de regresión multivariado, primero se seleccionaron las variables por eliminación progresiva (*backward*). Para ello incluimos todas las variables con $p < 0,05$ en el análisis univariado (sexo, Child-Pugh score, antecedente de infección, IMC, AF, MAMC, perímetro abdominal, síndrome metabólico y niveles de zinc).

No se incluyó el MELD score porque ya usamos el Child-Pugh score como puntuación de gravedad, y éste aunaba mayor número de variables con $p < 0,05$ en el análisis univariado previo (albúmina, bilirrubina, INR y EH). Tampoco se incluyó el porcentaje de grasa corporal total, ya que de los valores de la bioimpedanciometría, el AF es el que mejor se asociaba con la presencia de sarcopenia.

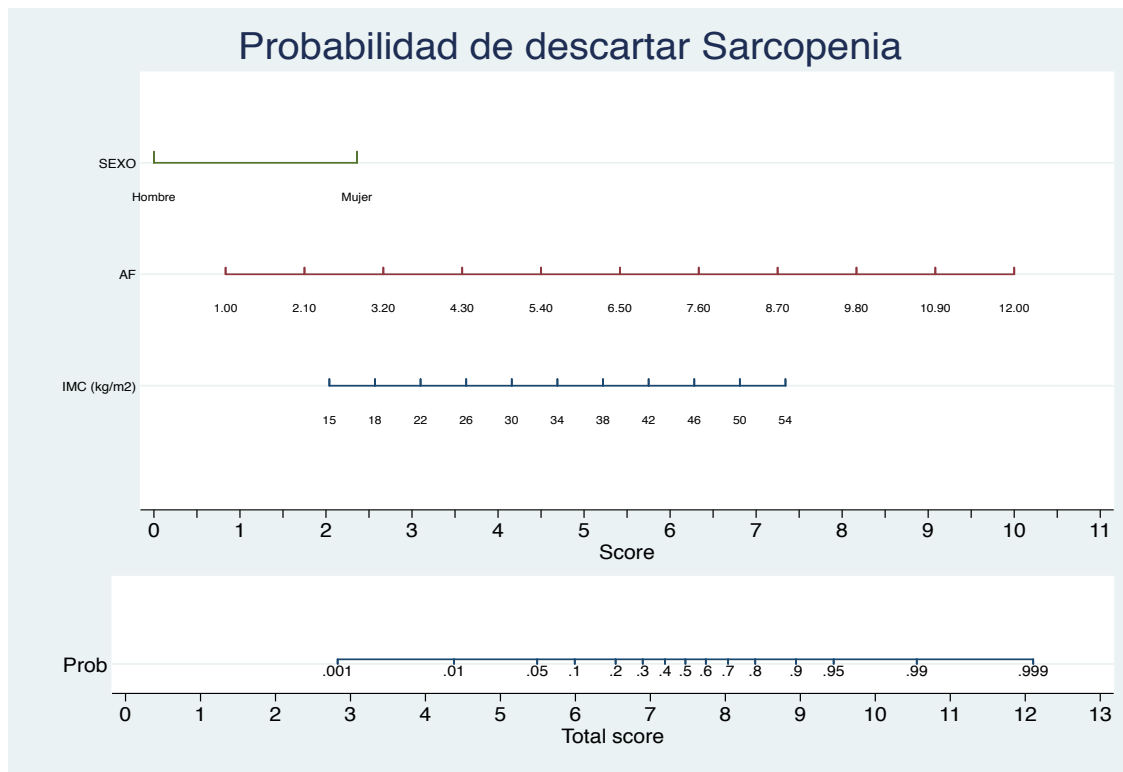
Los factores que se asociaron de forma independiente con la presencia de sarcopenia en el TC abdominal fueron, el sexo masculino (OR 33,59 IC 95% 8,79-128,33; $p < 0,001$), el IMC disminuido (OR 1,22 IC 95% 1,11-1,35; $p < 0,001$) y el menor AF (OR 3,46 IC 95% 2,03-5,90; $p < 0,001$). El área bajo la curva de este modelo fue 0,88 (Figura 24).

Figura 24. Curva ROC del modelo para el diagnóstico de sarcopenia



Con las variables resultantes del estudio multivariado, creamos un nomograma que nos permitiese descartar la presencia de sarcopenia (Figura 25).

Figura 25. Nomograma para descartar la presencia de sarcopenia



El punto de corte de probabilidad para descartar sarcopenia fue 0,702, con una sensibilidad de 76% y una especificidad de 84% (índice de Youden 0,602).

Hicimos estudio comparativo entre los pacientes con y sin TC abdominal. En el análisis de sensibilidad, observamos una mayor mortalidad y descompensación hepática entre los pacientes que tenían TC abdominal (n=174) (22% de los pacientes se descompensaron en el seguimiento y 9,3% de los pacientes fallecieron durante el seguimiento) en comparación con los pacientes que no tenían TC (n=87) (7,4% de los pacientes se descompensaron en el seguimiento y 2,5% de los pacientes fallecieron durante el seguimiento). Aunque no se evidenció diferencias estadísticamente significativas en la prueba de log-rank ($p=0,066$ y $p=0,115$, respectivamente). No obstante, los pacientes con TC abdominal tenían enfermedad hepática más avanzada (MELD score: 10,5 vs 9,2; $p=0,007$).

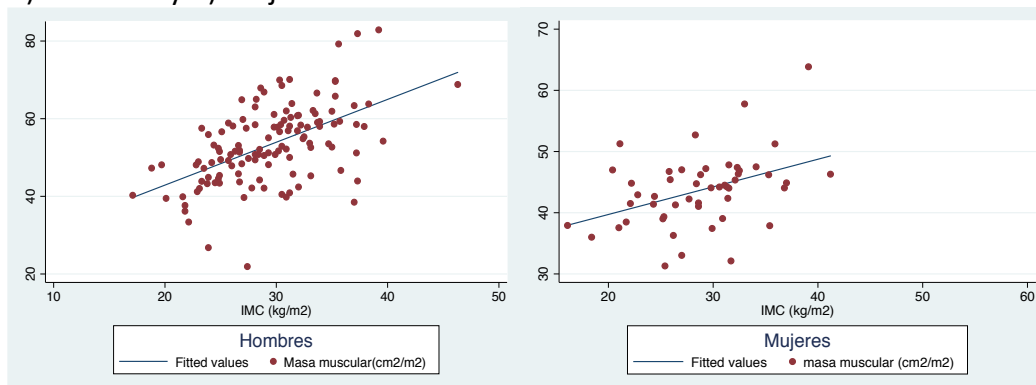
5.3.2. Correlación entre métodos diagnósticos indirectos y masa muscular medida mediante TC

Medidas antropométricas

- Se evidenció una correlación moderada entre el índice músculo esquelético (cm^2/m^2) y el IMC tanto en los hombres ($r=0,54$; $p<0,001$), como en las mujeres ($r=0,41$; $p=0,003$) (Figura 26).

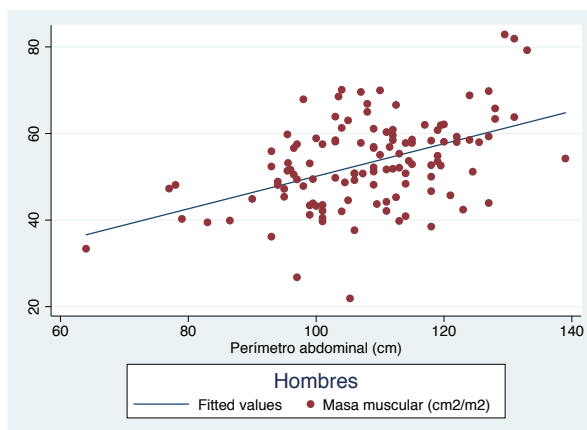
Figura 26. Correlación entre el índice músculo esquelético y el IMC.

A) Hombres y B) Mujeres.



- Respecto al perímetro abdominal, únicamente se evidenció una correlación moderada en los hombres ($r=0,46$; $p<0,001$), no siendo así en las mujeres ($r=0,22$; $p=0,130$) (Figura 27).

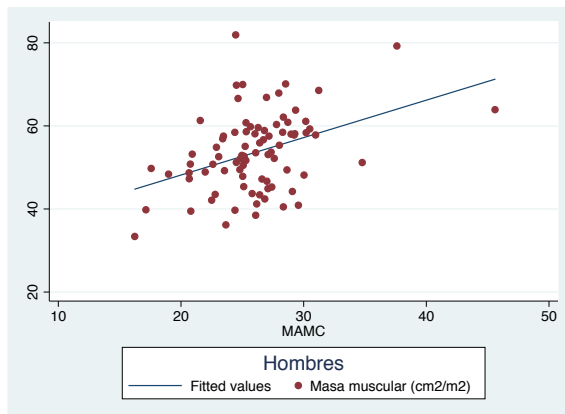
Figura 27. Correlación entre el índice músculo esquelético y el perímetro abdominal en los hombres



- No se evidenció correlación entre el pliegue cutáneo tricipital y el índice músculo esquelético ($r=-0,13$; $p=0,150$).

- Se evidenció una correlación moderada entre el índice músculo esquelético y el MAMC en los hombres ($r=0,40$; $p=0,002$), pero no en las mujeres ($r=0,16$; $p=0,360$) (Figura 28).

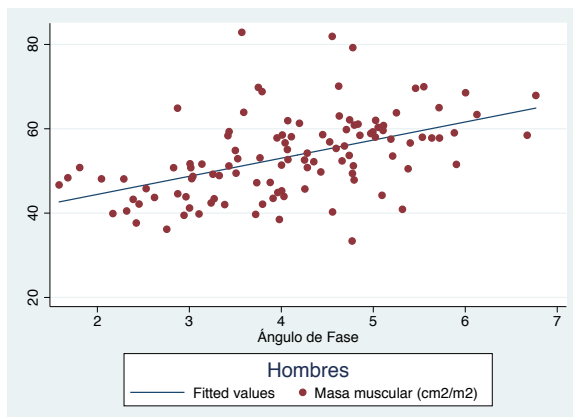
Figura 28. Correlación entre el índice músculo esquelético y el MAMC en los hombres.



Bioimpedanciometría

Se evidenció una correlación moderada entre la masa muscular medida mediante TC abdominal y el AF únicamente en los hombres ($r=0,49$; $p<0,001$), no siendo estadísticamente significativa dicha correlación en las mujeres ($r=0,26$; $p=0,073$).

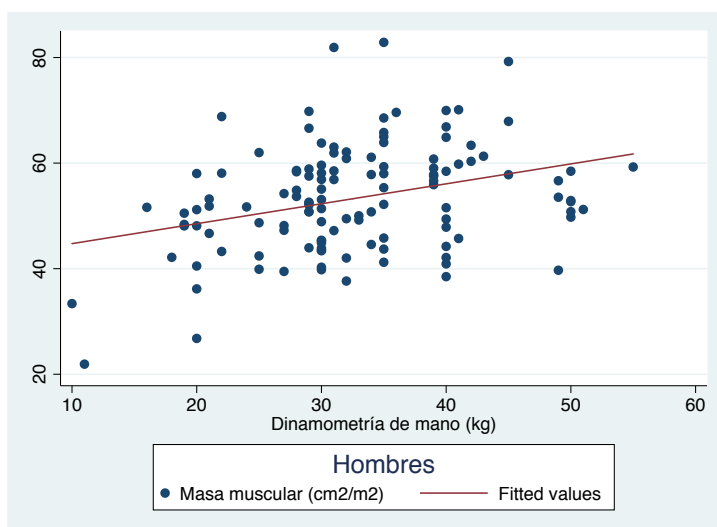
Figura 29. Correlación entre la masa muscular y el AF en los hombres



Dinamometría de mano

En cuanto a la fuerza muscular medida mediante dinamometría de mano, ésta presentó una correlación baja con el índice músculo esquelético en hombres ($r=0,33$; $p<0,001$), y no se evidenció correlación en las mujeres ($r=0,107$; $p=0,456$) (Figura 30).

Figura 30. Correlación entre el índice músculo esquelético y la fuerza en los hombres



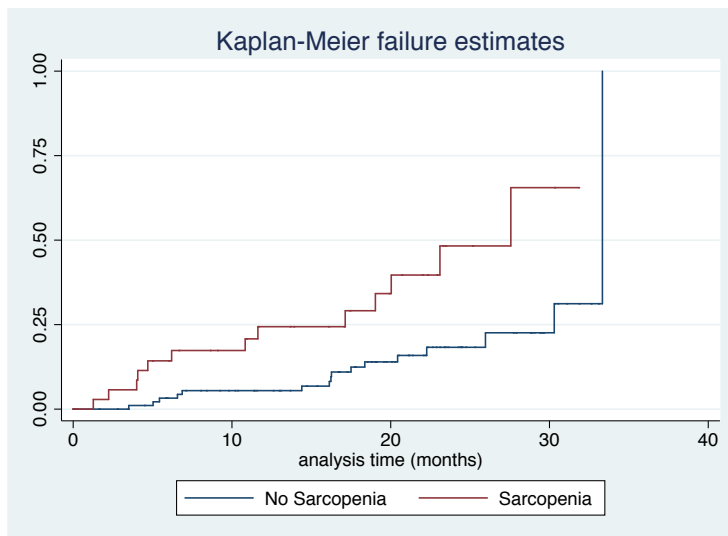
5.3.3. Implicaciones pronósticas de sarcopenia

Para este análisis, se excluyeron los 32 pacientes sometidos a intervención nutricional. El seguimiento mediano fue similar en ambos grupos ($p=0,492$), siendo en los pacientes con sarcopenia 18 meses (rango: 1,2-32,5 meses) y en los pacientes sin sarcopenia 19 meses (rango: 4,1-33,5 meses).

Descompensación hepática

Los pacientes con sarcopenia presentaron mayor descompensación hepática durante el seguimiento que los pacientes con masa muscular conservada (36,8 vs. 15,5%; $p=0,006$). La probabilidad de descompensación hepática a los 6, 12, 18 y 24 meses en los pacientes con masa muscular conservada fue: 3,25%, 5,49%, 12,46 y 18,37%, mientras que en los pacientes con sarcopenia fue: 14,38%, 24,68%, 29,24% y 47,61%, respectivamente (Log-rank $p=0,002$) (Figura 31). Respecto al tipo de descompensación hepática: 56,8% presentaron descompensación hidrópica, 21,6% hemorragia digestiva alta y 27% EH. El HR para descompensación hepática en pacientes con sarcopenia fue 3,2 (IC 95% 1,5-6,6; $p=0,003$)

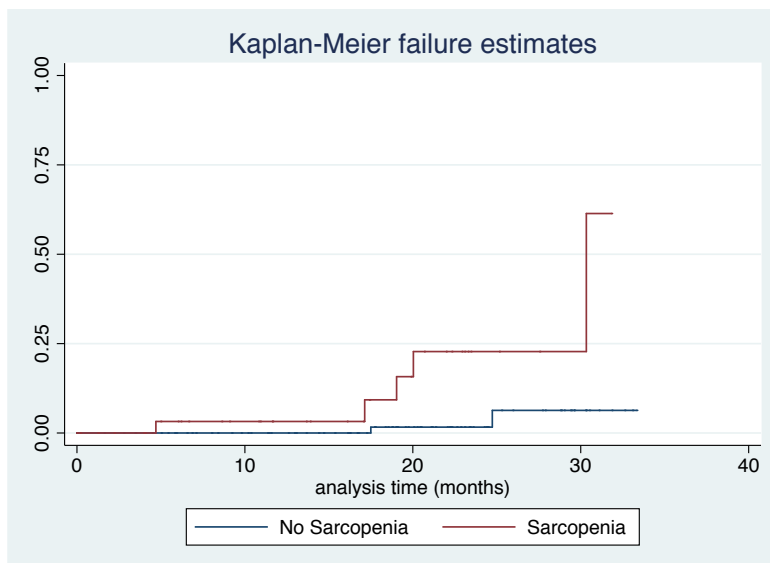
Figura 31. Probabilidad de descompensación hepática durante el seguimiento



Infección bacteriana

Respecto al riesgo de infección bacteriana durante el seguimiento, 5 pacientes (14,3%) tenían sarcopenia, mientras que 2 pacientes (2%) tenían masa muscular conservada ($p=0,012$). La probabilidad de infección bacteriana a los 6, 12, 18 y 24 meses en los pacientes con masa muscular conservada fue: 0%, 0%, 1,69% y 1,69%, mientras que en los pacientes con sarcopenia fue: 3,45%, 3,45%, 9,3% y 22,52%, respectivamente (Log-rank $p<0,001$) (Figura 32). HR para infección bacteriana en pacientes con sarcopenia fue 8,3 (IC 95% 1,9-51,5; $p=0,006$)

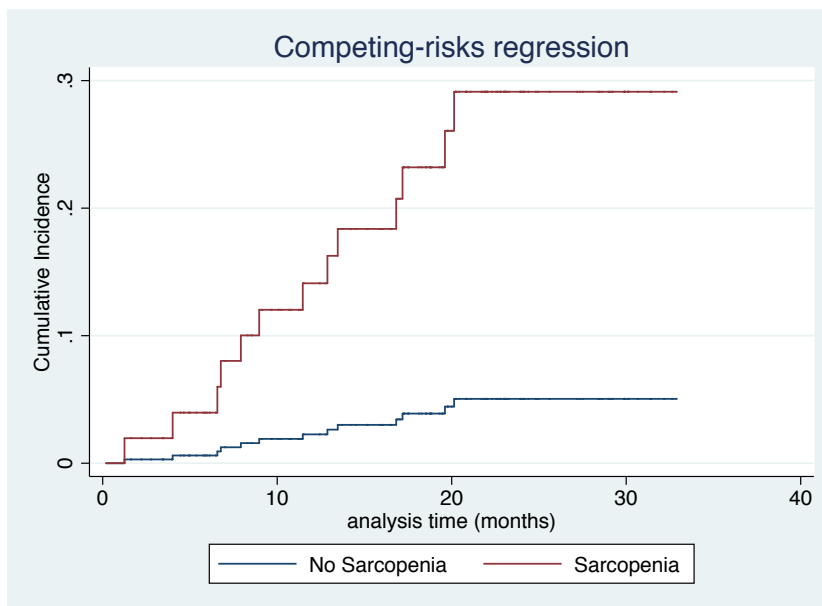
Figura 32. Probabilidad de infección bacteriana durante el seguimiento



Muerte

En cuanto al riesgo de mortalidad, los pacientes con sarcopenia presentaron mayor riesgo de mortalidad que los pacientes con masa muscular conservada (23,7 vs. 3,9%; $p<0,001$). La probabilidad de mortalidad a los 6, 12, 18 y 24 meses en los pacientes con masa muscular conservada fue: 0%, 2,49%, 3,87% y 6,13%, mientras que en los pacientes con sarcopenia fue: 11,41%, 19,47%, 33,83% y 39,59%, respectivamente (Log-rank $p<0,001$; Figura 33). La sarcopenia se asoció con un HR de 6,7 (IC 95% 2,1-21,4; $p=0,002$)

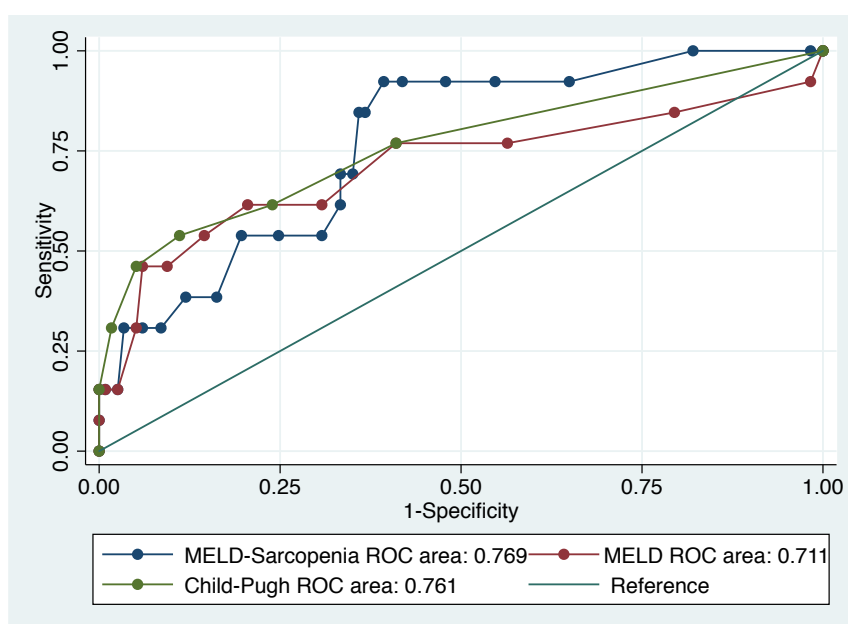
Figura 33. Riesgo de mortalidad durante el seguimiento



*Riesgo competitivo, trasplante hepático.

Los pacientes que fallecieron durante el seguimiento tenían mayor gravedad de la enfermedad hepática (MELD score: 13,5 vs. 9,8; $p<0,001$). Además, los estadios de Child-Pugh B y C fueron más prevalentes entre estos pacientes (26,7 vs. 17,5% y 26,7 vs. 3,4%, respectivamente; $p<0,001$, χ^2 para tendencia). Cuando comparamos las puntuaciones convencionales (MELD y Child-Pugh) con el MELD-sarcopenia, evidenciamos que este último presentaba la mejor área bajo la curva para predecir mortalidad (Área bajo la curva ROC 0,769; $p=0,037$; Figura 34).

Figura 34. Áreas bajo la curva de los 3 scores pronósticos



Trasplante hepático

La prevalencia de sarcopenia en lista de espera para trasplante hepático fue del 51,9% (14 pacientes). Los pacientes que presentaron algún evento en lista de espera para trasplante hepático tenían menor masa muscular (41,7 vs. 51,4 cm²/m²; p=0,014) y mayor prevalencia de sarcopenia (85,7 vs. 38,9%; p=0,027).

Finalmente, 23 pacientes recibieron trasplante hepático durante el seguimiento. Sin embargo, la masa muscular no se relacionó con la muerte post-trasplante (p=0,253).

5.3.4. Obesidad Sarcopenica

De los 174 pacientes con TC abdominal, 16 pacientes (9,2%) presentaron obesidad y sarcopenia (*obesidad sarcopénica*).

Entre los pacientes con sarcopenia, no se evidenciaron diferencias en el índice músculo esquelético entre los pacientes con obesidad e IMC<30 kg/m² (44,5 vs. 43,9 kg/m²; p=0,775). Tampoco presentaron mayor prevalencia de fragilidad aquellos pacientes obesos (43,8 vs. 27,3%; p=0,232).

Respecto a los 79 pacientes obesos que disponían de TC abdominal, la prevalencia de *obesidad sarcopénica* fue del 20,3% y en la tabla 4 se describen las características basales.

Tabla 4. Características de los pacientes con obesidad sarcopénica vs. pacientes obesos con masa muscular conservada (n=79)			
	Obesidad sarcopénica (n=16)	Pacientes obesos sin sarcopenia (n=63)	p
Edad (años), media (DE)	66 (10,2)	62 (8,4)	0,080
Sexo (hombres), n(%)	14 (87,5)	44 (69,8)	0,212
MELD, media (DE)	11 (4,6)	9,4 (2,5)	0,077
Child-Pugh A/B/C, n(%)	81,3/0/18,8	77,8/20,6/1,6	0,005
Etiología vírica/OH/EHGNA, n(%)	43,8/50/6,3	41,3/33,3/19,1	0,585
Descompensación previa, n(%)	9 (56,3)	27 (42,9)	0,337
Osteoporosis, n(%)	2 (22,2)	5 (10,2)	0,296
Síndrome metabólico, n(%)	3 (18,8)	28 (44,4)	0,086
IMC (kg/m ²), media (DE)	33,1 (2,6)	33,8 (3,2)	0,381
Pliegue cutáneo tricipital (mm), media (DE)	24,2 (6,6)	23,6 (7,5)	0,817
MAMC, media (DE)	26,5 (4,1)	27,2 (4,2)	0,654
Perímetro abdominal (cm), media (DE)	115,9 (6,6)	114,8 (9,6)	0,652
AF (°), media (DE)	3,5 (1)	4,4 (1,4)	0,018
Grasa visceral, media (DE)	19,9 (3,6)	17,8 (4,3)	0,086
Porcentaje de grasa corporal total, media (DE)	38,4 (5,4)	39 (7,3)	0,739
Albúmina (g/dL), media (DE)	4,1 (0,8)	4,2 (0,5)	0,285
Creatinina (mg/dl), media (DE)	0,9 (0,2)	0,9 (0,3)	0,984
Bilirrubina (mg/dl), media (DE)	1,5 (1,3)	1,2 (0,9)	0,279
INR (R.N.), media (DE)	1,4 (0,5)	1,2 (0,2)	0,027
Zinc (mcg/dL), media (DE)	73,7 (16,4)	75,5 (18)	0,719
Testosterona (ng/dL, n=55), media (DE)	299,3 (183)	445,6 (189,9)	0,018

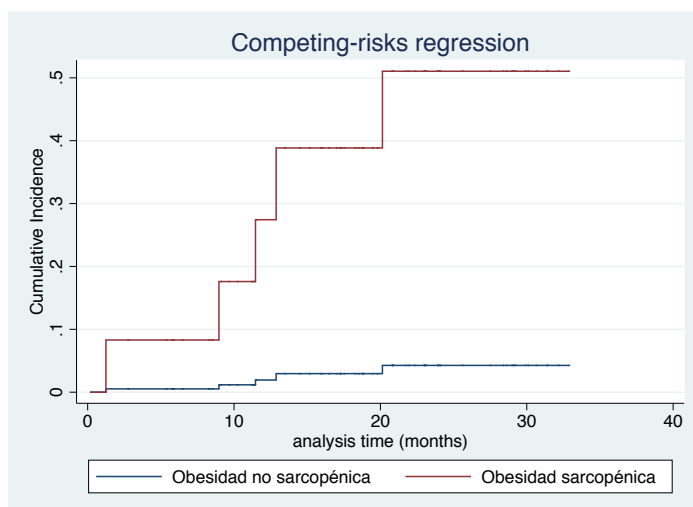
HOMA-IR	5,1 (2,4)	9,1 (7,6)	0,053
Linfocitos (10E3/microl), media (DE)	1,4 (0,5)	1,8 (0,8)	0,134

*OH: ética; EHGNA: esteatohepatitis grasa no alcohólica; IMC: índice de masa corporal; AF: ángulo de fase

En el análisis multivariado se incluyeron las variables de Child-Pugh score y AF. No se incluyó el INR porque se engloba dentro del score Child-Pugh. Tampoco se incluyó la testosterona porque ésta solo representa a los hombres, y se quiso evaluar a la cohorte global de 79 pacientes con obesidad y TC. El único factor que se asoció de forma independiente con la presencia de sarcopenia entre los pacientes con obesidad fue el AF (OR para descartar sarcopenia de 2,21, IC 95% 1,19-4,11; $p=0,012$).

En cuanto al pronóstico, el seguimiento mediano de estos pacientes fue 18,6 meses (rango: 0,2-32,9 meses). Se excluyeron aquellos pacientes sometidos a intervención nutricional ($n=8$). Entre los pacientes con obesidad, aquellos con sarcopenia presentaron mayor riesgo de mortalidad que los pacientes obesos sin sarcopenia (25 vs. 3,2%; $p=0,014$). Siendo la probabilidad de fallecer a los 6, 12, 18 y 24 meses en los pacientes con obesidad y masa muscular conservada: 0%, 0%, 2,27% y 5,96%, mientras que en los pacientes con *obesidad sarcopénica* fue: 14,29%, 49,91%, 49,91% y 49,91%, respectivamente (log-rank $p < 0,001$) (Figura 35).

Figura 35. Riesgo de mortalidad en los pacientes con obesidad.



*Riesgo competitivo, trasplante hepático

5.4. Fragilidad.

La prevalencia de fragilidad en nuestra cohorte fue del 13,2% (23/174 pacientes). Para su diagnóstico utilizamos TC abdominal patológico y dinamometría de mano disminuida en función del sexo.

Características demográficas

Los pacientes con fragilidad tenían mayor edad que los pacientes sin fragilidad (70 vs. 62 años; $p < 0,001$).

Características clínicas

La presencia de fragilidad no se relacionó con la etiología de la cirrosis hepática ($p = 0,578$). A pesar de que la presencia de fragilidad no se asoció de forma significativa con el antecedente de descompensación hepática (56,5 vs. 49%; $p = 0,502$), los pacientes con fragilidad tenían mayor gravedad de la enfermedad hepática (MELD score 12,3 vs. 10,2; $p = 0,010$). Sin embargo, no se asoció con el Child-Pugh score (χ^2 para tendencia, $p = 0,260$). Los pacientes con fragilidad presentaron con mayor frecuencia antecedente de infección bacteriana, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa (21,7 vs. 9,3%; $p = 0,074$).

La presencia de fragilidad, tampoco se asoció de forma estadísticamente significativa con la presencia del síndrome metabólico (13 vs. 31,8%; $p = 0,085$).

Características analíticas

En cuanto a los parámetros analíticos, los pacientes con fragilidad presentaron menores niveles de albúmina (3,8 vs. 4,1 g/dL; $p = 0,004$) y zinc (62,7 vs. 72,2 mcg/dL; $p = 0,015$).

Medidas antropométricas

La única medida antropométrica con la que se evidenció asociación estadísticamente significativa fue el IMC (26,8 vs. 29,6 kg/m²; $p = 0,015$).

Bioimpedanciometría

Los pacientes con fragilidad presentaron un menor AF (2,8 vs. 4°; $p < 0,001$). Si utilizábamos el punto de corte de $AF \leq 4^\circ$ (obtenido previamente para el diagnóstico de

sarcopenia), éste era más frecuente entre los pacientes con fragilidad (72,7 vs. 46,7%; $p=0,023$).

Respecto al tejido adiposo, la presencia de fragilidad no se asoció ni con la grasa visceral (16 vs. 15,1; $p=0,455$), ni con el porcentaje de grasa corporal total (35,9 vs. 36,7%; $p=0,886$).

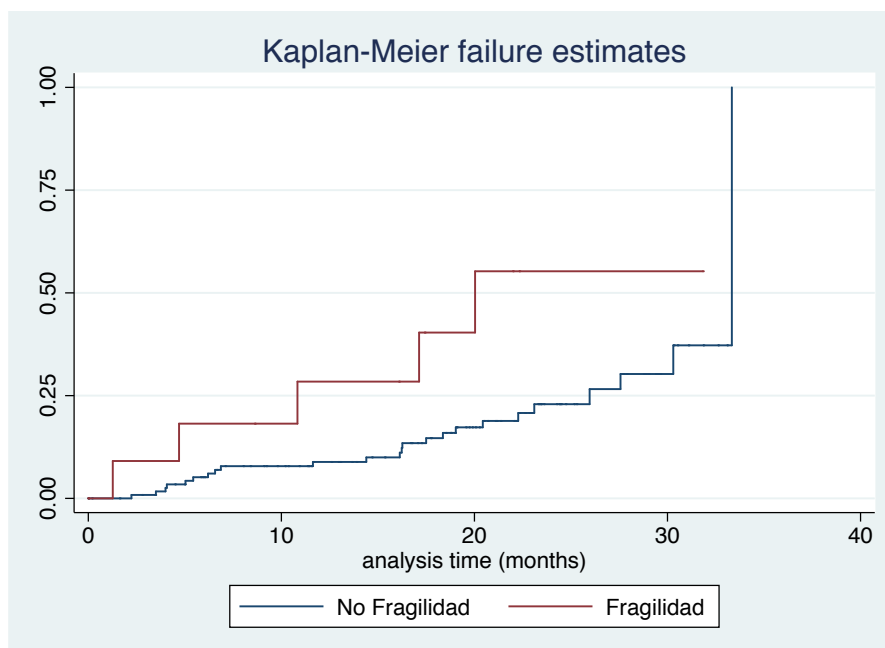
Implicaciones pronósticas

Para este análisis, se excluyeron los 32 pacientes sometidos a intervención nutricional.

Descompensación hepática

Durante el seguimiento los pacientes clasificados como frágiles, presentaron mayor riesgo de descompensación de su enfermedad hepática (50 vs. 18,6%; $p=0,021$). La probabilidad de descompensación hepática a los 6, 12, 18 y 24 meses en los pacientes sin fragilidad fue: 5,15%, 8,88%, 14,69% y 22,93%, mientras que en los pacientes con fragilidad fue: 18, 18%, 28,41%, 40,34% y 55,26%, respectivamente (Log-rank $p=0,023$) (Figura 36).

Figura 36. Probabilidad de descompensación hepática durante el seguimiento en los pacientes con fragilidad.



Infección bacteriana

Los pacientes clasificados como frágiles presentaron mayor riesgo de infecciones bacterianas durante el seguimiento (27,3 vs. 3,2%; $p=0,012$).

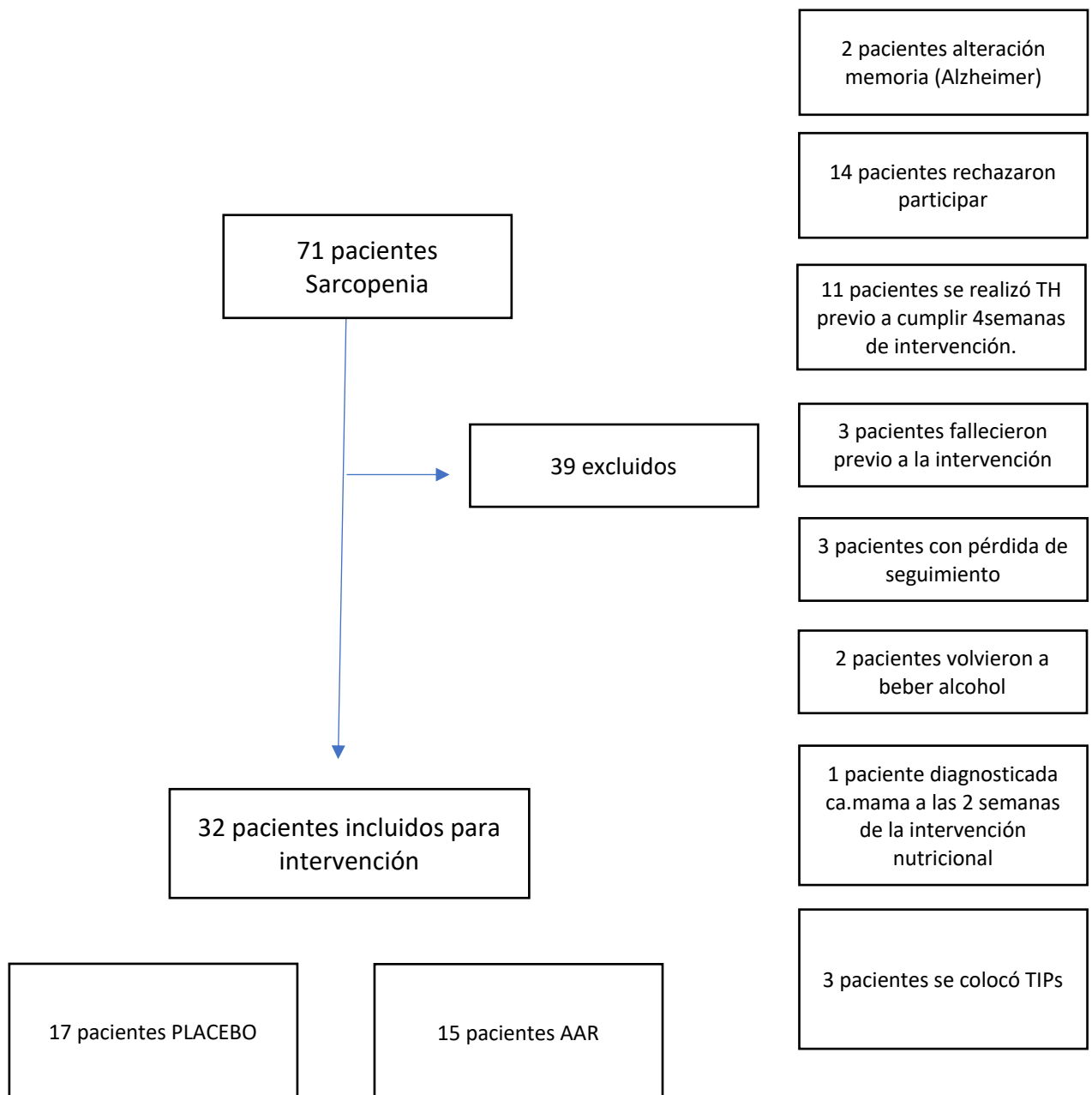
Muerte

Los pacientes con fragilidad no presentaron mayor riesgo de mortalidad que los pacientes sin fragilidad (16,7 vs 8,5%; $p=0,305$).

5.5. Estudio 2: estudio en la población de Intervención

De los 71 pacientes con sarcopenia diagnosticada mediante TC abdominal, finalmente 32 pacientes realizaron la intervención nutricional y de actividad física durante 12 semanas. Divididos en dos grupos: 17 pacientes en el grupo con placebo y 15 pacientes en el grupo con AAR (Figura 37).

Figura 37. Diagrama de flujo de la inclusión de pacientes en el estudio de intervención



*TH: trasplante hepático; ca. mama: carcinoma de mama; TIPS: derivación portosistémica intrahepática transyugular; AAR: aminoácidos de cadena ramificada

5.5.1. Comparación de características basales del grupo placebo y del grupo con AAR

Respecto a los pacientes que participaron en la intervención nutricional (n=32), las características basales fueron similares en ambos grupos (Tabla 5). La edad media fue 65 años (DE 10,3), la mayoría de los participantes eran hombres (87,5%) y tenían Child-Pugh A (68,8%). El IMC medio fue 27,4 Kg/m² (DE 4,7). 11 pacientes (34,4%) tenían fragilidad según criterios de dinamometría de mano. Mientras que este número ascendía a 12 pacientes (37,5%) si se utilizaban los criterios de *Liver Frailty index*.

Tabla 5. Características basales de los pacientes			
	Grupo Placebo (n=17)	Grupo AAR (n=15)	p
Edad (años), media (DE)	61 (9,4)	69 (9,7)	0,021
Sexo (hombres), n(%)	15 (88,2)	13 (86,7)	0,650
MELD, media (DE)	11 (3,4)	10,7 (4,4)	0,850
Child-Pugh A/B/C (%)	58,8/29,4/11,8	78,6/21,4/0	0,517*
IMC (Kg/m ²), media (DE)	28,6 (4,6)	26 (4,7)	0,124
P. abdominal (cm), media (DE)	107 (11,4)	100,5 (12,4)	0,137
AF (°), media (DE)	3,5 (0,9)	3,5 (1)	0,883
<i>Liver Frailty index</i> , media(DE)	4,2 (0,7)	4,2 (0,4)	0,936
Fragilidad según LFI, n(%)	7 (41,2)	5 (33,4)	0,647
Pasos/día, Mediana (P25; P75)	6250 (5000; 11000)	8500 (7000; 13000)	0,359

*Chi-cuadrado para tendencia **AAR: aminoácidos de cadena ramificada; IMC: índice de masa corporal, P. abdominal: perímetro abdominal; AF: ángulo de fase; LFI: *Liver Frailty index*

No se reportó ningún efecto adverso, ni descompensación hepática durante las 12 semanas de la intervención nutricional. Un paciente estuvo en tratamiento antibiótico por infección dental durante el programa de intervención. Todos los pacientes incluidos en este estudio mantuvieron una buena adherencia a los suplementos nutricionales de acuerdo con el cuestionario completado y aumentaron una mediana de 2000 pasos (1000; 2500) en ambos grupos (p=0,220). Demostrando en la semana 12, un aumento significativo de la actividad física medida mediante pasos/día, tanto en el grupo AAR

(9571,4 vs. 11250 pasos; $p=0,002$) como en el grupo placebo (7916,7 vs. 10333,3 pasos; $p<0,001$). Por último, el 96,8% (31 pacientes) utilizaron sus *smartphones*.

5.5.2. Resultados de la intervención nutricional

Características analíticas

En cuanto a los niveles analíticos, solo se encontró diferencia estadísticamente significativa en los niveles de zinc (Tabla 6). Siendo mayor el incremento de éstos en el grupo de pacientes tratados con AAR (Δ zinc: 12,3 vs. 5,5; $p=0,026$). Además, cabe destacar que se evidenció una tendencia a que la mejora de albúmina fuera mayor en el grupo de pacientes tratados con AAR (Δ albúmina: 0,19 vs. 0,04; $p=0,091$). Y dentro del grupo de pacientes tratados con AAR, se evidenció un aumento estadísticamente significativo de los niveles de albumina tras las 12 semanas de tratamiento (4,1 vs. 4,2 g/dL; $p=0,007$).

Tabla 6. Resultados analíticos					
	Grupo Placebo		Grupo AAR		
	Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento	p
Albúmina (g/dL)	4,2 (0,6)	4,2 (0,6)	4,1 (0,5)	4,2 (0,4)	0,091
Proteínas (g/dL)	7,5 (0,6)	7,5 (0,5)	7,5 (0,6)	7,5 (0,4)	0,996
Creatinina (mg/dl)	0,8 (0,2)	0,8 (0,1)	0,9 (0,2)	0,9 (0,2)	0,909
Bilirrubina (mg/dl)	1,4 (1)	1,6 (1,7)	1,2 (0,4)	1,3 (0,6)	0,742
Zinc (mcg/dL)	67,9 (13,4)	73,2 (12,2)	68,5 (12,3)	80,8 (9,4)	0,026
Magnesio (mmol/L)	0,8 (0,1)	0,8 (0,1)	0,8 (0,2)	0,8 (0,1)	0,539
HOMA-IR	6,3 (8,6)	4,7 (3,2)	4,9 (6,7)	3,2 (1,8)	0,893
Testosterona (hombres) (ng/dL)	456,9 (241,8)	376,8 (187,5)	616,8 (234,3)	548,2 (208)	0,990
PCR (mg/L)	4,4 (5,9)	4,9 (6,7)	5,7 (7,6)	6 (8,8)	0,729

*media (DE)

Medidas antropométricas

No se evidenciaron modificaciones en las medidas antropométricas tras la intervención nutricional (Tabla 7).

Tabla 7. Resultados de las medidas antropométricas					
	Grupo Placebo		Grupo AAR		
	Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento	p
IMC (kg/m²)	28,6 (4,6)	29,1 (4,8)	26 (4,7)	27,1 (4,5)	0,158
P. abdominal (cm)	107 (11,4)	106,8 (12,3)	100,5 (12,4)	101,6 (11,1)	0,416

*media (DE)

Bioimpedanciometría

No se evidenció modificaciones en el AF tras la intervención nutricional (p=0,195). Únicamente se evidenció diferencia estadísticamente significativa en el cambio del porcentaje de grasa corporal total. Produciéndose un descenso estadísticamente significativo del porcentaje de grasa corporal total en el grupo de tratamiento con AAR (Δ porcentaje de grasa corporal total: -1,27 vs. 0,2; p=0,029) (Tabla 8).

Tabla 8. Resultados de los valores de la bioimpedanciometría					
	Placebo		Intervención		
	Basal	Seguimiento	Basal	Seguimiento	p
AF (°)	3,5 (1)	3,8 (0,9)	3,5 (0,9)	3,5 (1,1)	0,195
Grasa Visceral	15,7 (4,6)	16,1 (4,8)	15,1 (4)	16,2 (3,7)	0,210
Grasa corporal total (%)	34,3 (7,2)	34 (7,4)	31,7 (7,1)	33,2 (6,6)	0,029

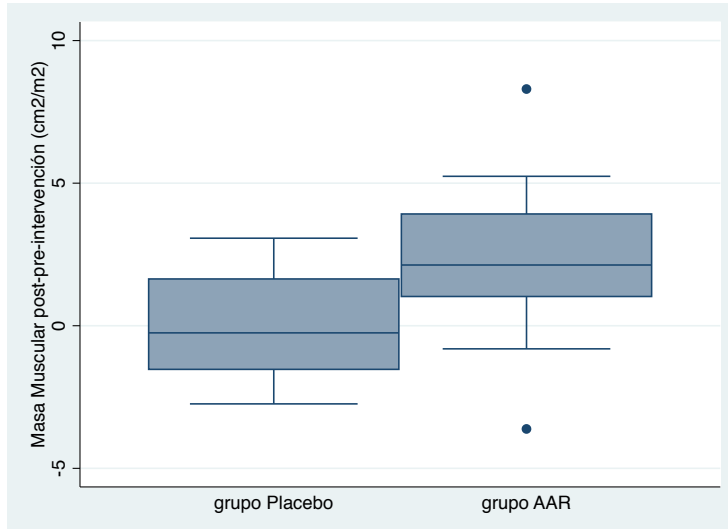
*Media (DE) **AF: ángulo de fase

TC abdominal

Tras el tratamiento, solo el grupo tratado con AAR presentó una mejora estadísticamente significativa de la masa muscular (Δ masa muscular: 2,3 vs. 0,04; p=0,022) (Figura 38). Siendo la masa muscular tras el tratamiento con AAR significativamente mayor que la basal (43,7 vs. 46 cm²/m²; p=0,023). Esta diferencia

entre la masa muscular post y pre-intervención nutricional no se evidenció en el grupo placebo (44,5 vs. 44,6 cm²/m²; p=0,936).

Figura 38. Δmasa muscular entre el grupo de pacientes con AAR y el grupo placebo.

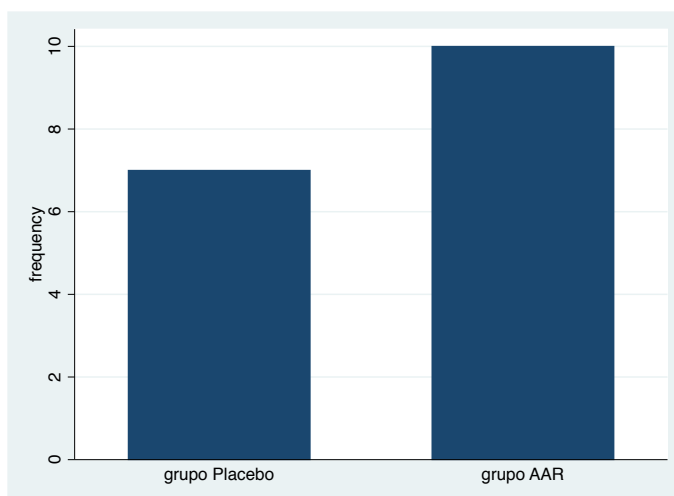


*AAR: aminoácidos de cadenas ramificadas.

5 pacientes (18,5%) presentaron resolución de la sarcopenia. Aunque dicha resolución fue más prevalente en el grupo tratado con AAR, la diferencia no fue estadísticamente significativa (25 vs. 13,3%; p=0,628).

Asimismo, se evidenció mejora de la masa muscular en 17 pacientes (63%). La mejora de la masa muscular, de nuevo, fue más frecuente en el grupo de pacientes tratados con AAR (83,3 vs. 46,7%; p=0,056) (Figura 39).

Figura 39. Pacientes que mejoraron la masa muscular tras 12 semanas de intervención



*10 pacientes en el grupo tratado con AAR vs. 7 pacientes en el grupo con Placebo.

La mejora de la masa muscular no se relacionó de forma estadísticamente significativa ni con la modificación del MELD, ni con el metabolismo de la glucosa o los niveles de albúmina (Tabla 9). Aunque los pacientes con mejora de la masa muscular presentaron menor mortalidad, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (33,3 vs. 66,7%; $p=0,303$).

Tabla 9. Características de los pacientes con mejora de la masa muscular tras las 12 semanas de intervención nutricional

	Mejora MM (n=17)	No Mejora MM (n=10)	p
Edad (años), media (DE)	65 (10,2)	62,6 (12,5)	0,557
Sexo (hombres), n(%)	15 (88,2)	8 (80)	0,603
MELD, media (DE)	11,2 (2,9)	11,2 (5,6)	0,989
IMC (kg/m²), media (DE)	26,4 (4,4)	29,1 (5,6)	0,172
P. abdominal (cm), media (DE)	101,1 (11,9)	107,4 (12,7)	0,211
Liver Frailty index, media (DE)	4,1 (0,5)	4,4 (0,6)	0,129
AF (°), media (DE)	3,5 (1,1)	3,3 (0,9)	0,603
Nº pasos al día durante la intervención nutricional, media (DE)	8700 (5034,9)	9000 (3559)	0,889

* MM: masa muscular; IMC: índice de masa corporal; P. abdominal: perímetro abdominal; AF: ángulo de fase.

Evaluación de Fragilidad

En cuanto a la evaluación de fragilidad tras las 12 semanas de intervención nutricional, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Δ Liver Frailty index: -0,37 vs. -0,31; $p=0,581$).

Sin embargo, en la cohorte global de pacientes que realizaron actividad física e intervención nutricional (n=32), se evidenció una mejora significativa del Liver Frailty index tras 12 semanas de intervención (4,2 vs. 3,9; $p<0,001$). Siendo significativa esta diferencia tanto en el grupo placebo (4,2 vs. 3,8; $p<0,001$) como en el grupo de pacientes tratados con AAR (4,2 vs. 3,9; $p<0,001$).

De los 12 pacientes que presentaban fragilidad según el *Liver Frailty index* al inicio del estudio, 8 pacientes (66,7%) presentaron resolución de ésta tras las 12 semanas de intervención nutricional. Sin embargo, la resolución de la fragilidad no se relacionó con el tipo de tratamiento (AAR vs. Placebo: 80 vs. 57,1%; $p=0,424$). Asimismo, la resolución de fragilidad no se relacionó ni con muerte, ni con riesgo de descompensación hepática durante el seguimiento ($p=0,667$ y $0,594$, respectivamente).

Durante el seguimiento, ningún paciente presentó fragilidad *de novo*.

En cuanto a la clasificación de “Robustez”, ningún paciente se clasificó dentro de este grupo al inicio de la intervención. Pero durante el seguimiento, 3 pacientes se incluyeron dentro de dicho grupo (2 de ellos pertenecían al grupo placebo; $p=0,548$).

Por último, 28 pacientes (87,5%) mejoraron el *Liver Frailty index*. Siendo el porcentaje de pacientes que mejoraron similar en ambos grupos (86,7 vs. 88,2%; $p=0,893$). Además, se evidenció una correlación moderada negativa entre la mejora de albumina y la evolución del *Liver Frailty index* ($r=-0,35$; $p=0,052$). Y, aunque los pacientes que presentaron mejora en el *Liver Frailty index* durante el seguimiento tuvieron menos riesgo de muerte (50 vs 78,8%; $p=0,244$) y descompensación de su hepatopatía (70 vs 77,8%; $p=0,679$), esta diferencia no fue estadísticamente significativa.

5.5.3. Implicaciones pronósticas tras la intervención nutricional

Respecto a la función hepática, no se evidenció diferencia entre ambos grupos en la modificación del MELD a lo largo del seguimiento (ΔMELD : 0,6 vs. 0,3; $p=0,695$). 15 pacientes (46,9%) mejoraron las puntuaciones de MELD tras las 12 semanas de intervención, sin evidenciar diferencias en función del tipo de tratamiento recibido (63,6 vs. 57,1%; $p=0,534$).

Los pacientes que presentaron mejora de la puntuación de MELD, tuvieron menor riesgo de descompensación de su hepatopatía durante el seguimiento (11,1 vs. 51,9%; $p=0,036$), y ninguno de estos pacientes fallecieron durante el seguimiento ($p=0,180$).

Eventos durante el seguimiento

Durante el seguimiento, 8 pacientes presentaron descompensación de su hepatopatía. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que recibió AAR y el grupo con placebo (26,7 vs. 23,5%; $p=0,579$). Por otra parte, fallecieron

3 pacientes, todos ellos pertenecientes al grupo placebo ($p=0,229$), de los cuales, solo un paciente era Child-Pugh C (Tabla 10).

Tabla 10. Pacientes que fallecieron durante el seguimiento						
Paciente	Edad	Etiología	Fragilidad	MELD	Child-Pugh	Causa muerte
19	51	Alcohol	si	19	C	Sepsis origen urinario
38	55	Alcohol	no	10	B	Fallo hepático
48	54	VHC	no	6	A	AKI 1 tras progresión CHC.

Finalmente, durante el seguimiento, 5 pacientes desarrollaron hepatocarcinoma. De los cuales, 4 pacientes (23,5%) pertenecían al grupo placebo, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,338$).

Por último, mencionar que los pacientes con sarcopenia que no realizaron intervención nutricional tenían una enfermedad hepática más grave (MELD 13,1 vs. 10,3; $p=0,006$ y antecedente de infección 30,8 vs. 9,4%; $p=0,028$). Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al estadio de Child-Pugh y la presencia de descompensación hepática previa. 14 pacientes con sarcopenia se encontraban en lista de espera para trasplante hepático en el momento de plantear la intervención nutricional y de actividad física. De los cuales, 11 pacientes fueron sometidos al trasplante antes de completar las 4 semanas de intervención, por lo que se consideraron en el grupo de excluidos para intervención nutricional. Si se excluyen los pacientes en lista para trasplante hepático, no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la puntuación de MELD entre el grupo de intervención y no intervención (10,6 vs. 11,8; $p=0,221$). En cuanto al diagnóstico de Fragilidad, tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a la inclusión y exclusión en intervención nutricional (34,4 vs. 28,2%; $p=0,614$).

A pesar de que los pacientes del grupo de intervención nutricional y de actividad física presentaron menor riesgo de mortalidad que los pacientes con sarcopenia que no

realizaron ningún tipo de intervención (9,4 vs. 23,7%, $p=0,120$), la diferencia no fue estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN

Estudio 1: Características nutricionales de los pacientes con cirrosis hepática

La cirrosis hepática es la consecuencia final de las enfermedades hepáticas crónicas. Su historia natural se caracteriza por una fase asintomática conocida como cirrosis compensada y una fase sintomática conocida como cirrosis descompensada en la que tienen lugar las complicaciones clásicas derivadas del síndrome de hipertensión portal y de la insuficiencia hepática. Los pacientes con cirrosis hepática pueden presentar además, malnutrición tanto en fase compensada como en fase descompensada. La malnutrición proteica o sarcopenia es la que ha demostrado tener implicaciones clínicas relevantes en otras enfermedades.²⁰ Y, si bien se ha sugerido que la presencia de sarcopenia puede tener implicaciones pronósticas en los pacientes con cirrosis hepática,^{63,71,151} son precisos más estudios que confirmen esta circunstancia. Es por esto que diseñamos un estudio prospectivo longitudinal con el objetivo no sólo de caracterizar nutricionalmente una cohorte de pacientes con cirrosis hepática, si no también en el que evaluar específicamente las implicaciones pronósticas de la presencia de sarcopenia.

En la evaluación nutricional de la cohorte global de pacientes (n=261) destacó que los pacientes con cirrosis hepática de etiología etílica, probablemente debido a las "calorías vacías" del alcohol,²⁵⁷ presentaron mayor déficit de micronutrientes. Entre los que destacan, menores niveles de magnesio (0,78 vs. 0,81 mmol/L; p=0,026) y de zinc (66,5 vs. 76,2 mcg/dL; p<0,001).²⁵⁸ Además, tenían mayores niveles de vitamina B12 (801,5 vs. 585,3 pg/ml; p=0,008), probablemente en relación con los niveles de B12 falsamente elevados que presentan los pacientes con cirrosis etílica.²⁵⁹

Otro hallazgo relevante, fue que los hombres con cirrosis hepática por alcohol tenían menores niveles de testosterona que los hombres con cirrosis hepática por otra etiología (411,2 vs. 507,7 ng/dL; p=0,008). Este hallazgo concuerda con observaciones previas de un efecto directo sobre la disfunción testicular producida por el alcohol, que se suma al hipogonadismo que se desarrolla en la cirrosis hepática.²⁶⁰

Por otra parte, en nuestro estudio, los pacientes con cirrosis hepática de origen etílico presentaron menor porcentaje de grasa corporal total (33,3 vs. 36,2%; p=0,005). En un estudio previo de Addolorato y col.²⁶¹ se evidenció que los pacientes con consumo perjudicial de alcohol presentaban menor IMC y masa grasa. Sugiriéndose en dicho estudio que los pacientes con cirrosis hepática de etiología etílica tendrían mayor gasto

de energía y un menor cociente respiratorio inducido por el etanol que prevendría la acumulación de grasa y potencialmente promovería su pérdida.²⁶¹ Si bien, en un estudio previo los pacientes con cirrosis etílica tenían menor grasa visceral,²⁶¹ en nuestro estudio no evidenciamos diferencias estadísticamente significativas en la grasa visceral (16,7 vs. 14,9; $p=0,753$) cuando se comparaban los pacientes con cirrosis hepática etílica con otras etiologías. Sin embargo, sí detectamos que los pacientes con cirrosis hepática compensada de origen etílico tenían más grasa visceral que los pacientes con cirrosis etílica descompensada (15,6 vs. 13,7; $p=0,047$), sugiriendo que la lipólisis ocurre en las etapas más avanzadas de la enfermedad.²⁶²

Una de las complicaciones clínicas que se ha asociado con la presencia de malnutrición proteica es la presencia de EHM.⁵ En nuestro estudio evaluamos la presencia de EHM en 168 pacientes. La prevalencia de EHM tanto en pacientes compensados como en descompensados fue del 14,3% (IC 95% 9,4-20,5%), alcanzando el 35% (IC 95% 20,6-51,7%) entre los pacientes con cirrosis descompensada. Esta prevalencia concuerda con la comunicada previamente.^{3,4} En nuestro estudio la presencia de EHM únicamente fue más frecuente entre los hombres con fragilidad respecto a los hombres sin fragilidad (31,3 vs. 7,1%; $p=0,007$), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres. Merli y col.⁵ evidenciaron que la prevalencia de EHM durante la hospitalización fue significativamente mayor en los pacientes con cirrosis hepática y pérdida de masa y fuerza muscular. Sin embargo, la evaluación de la presencia de sarcopenia en dicho estudio se realizó únicamente con medidas antropométricas, lo que puede haber sobreestimado la prevalencia de la misma. Por último, en el análisis multivariado, la función hepática medida con el Child-Pugh score fue la única variable que se asoció de forma independiente con el diagnóstico de EHM (OR 1,84, IC95% 1,39-2,44; $p<0,001$), con un área bajo la curva ROC 0,73 (IC95% 0,61-0,85).

Uno de los micronutrientes que más se ha evaluado en la cirrosis hepática, y que se ha asociado con mayor gravedad y peor pronóstico es el zinc.²⁶³ La disminución en las concentraciones séricas de zinc se ha correlacionado con el daño hepático y la progresión de la enfermedad.²⁶⁴⁻²⁶⁶ La prevalencia de déficit de zinc en nuestra cohorte fue del 22,1% (IC 95% 17,1-27,7%). Como se ha mencionado previamente, este déficit fue más frecuente entre los pacientes con cirrosis de origen etílico (60,7 vs. 26,8%; $p<0,001$).²⁶⁷ En nuestro estudio evidenciamos una correlación negativa moderada entre

los niveles de zinc y la gravedad de la enfermedad hepática medida por MELD score ($r=-0,47$; $p<0,001$; Figura 8). Y del mismo modo que en el estudio de Friedrich y col.,²⁶³ los niveles bajos de zinc se asociaron con una mayor gravedad de la enfermedad hepática ($p<0,001$). Debido a que la deficiencia de zinc se atribuye a una disminución de la ingesta, los pacientes con déficit de zinc presentaron un IMC menor que los pacientes con niveles de zinc en rango de la normalidad (27,4 vs. 29,3 kg/m²; $p=0,018$).⁸⁹ Los pacientes con niveles de zinc disminuidos también presentaron menor ángulo de fase (AF) (3 vs. 4,2 °; $p<0,001$) medido con bioimpedanciometría. Lo que concuerda con que el déficit de zinc fuese más prevalente entre los pacientes con sarcopenia (52,2 vs. 35,7%; $p=0,050$). Respecto a las implicaciones pronósticas, al igual que en el estudio de Friedrich y col.,²⁶³ los pacientes con déficit de zinc tenían mayor riesgo de descompensación de su enfermedad hepática (41,5 vs. 11,3%; $p<0,001$), incluida EH (18,9 vs. 2,6%; $p<0,001$) y mayor riesgo de mortalidad (21,2 vs. 3,6%; $p<0,001$) durante el seguimiento.

La dinamometría de mano ha demostrado ser eficaz para evaluar la pérdida de fuerza de agarre en pacientes con cirrosis hepática.^{2,26,56} En nuestra cohorte, se comprobó que 26 pacientes (10,2%) tenían disminución de la fuerza de agarre en función de edad y sexo.¹⁴⁷ Los pacientes con una fuerza de agarre disminuida presentaron menor AF comparados con aquellos pacientes con fuerza de agarre normal (3,2 vs. 4 °; $p=0,001$). Estudios previos ya habían sugerido que el AF disminuido identificaría a pacientes con cambios significativos en los marcadores nutricionales indicativos de catabolismo y malnutrición, tales como la disminución de los niveles de albúmina y la disminución de la fuerza de agarre.¹³² Respecto a las implicaciones pronósticas, los pacientes con disminución de la fuerza de agarre en función del sexo y la edad presentaron mayor riesgo de EH durante el seguimiento (20 vs. 5%; $p=0,051$). Este hallazgo también se evidenció en dos estudios previos, en los que describió como la dinamometría de mano predecía el desarrollo de las principales complicaciones de la enfermedad hepática, específicamente de EH.^{122,165} Y al igual que en el estudio de Tandon y col.²⁶⁸ los pacientes con disminución de la fuerza de agarre presentaron mayor riesgo de mortalidad que los pacientes con fuerza conservada para la edad y el sexo (26,7 vs. 5,5%; $p=0,013$).

Otro de los aspectos analizados en nuestra cohorte fue la caracterización de la *osteodistrofia hepática* mediante densitometría ósea. Su prevalencia fue del 51,4%,

similar a estudios previos en los que se muestra una prevalencia del 12-68%.^{269,270} En cuanto a la osteoporosis, se evidenció una prevalencia del 19,2% (IC 95% 13,7-25,8%), ligeramente menor que en estudios previos (30%).^{97,106,107,271,272} Aunque, ésta aumentó al 37% (IC95% 8,5-75,5%) entre los 8 pacientes con enfermedad colestásica. Estas diferencias en la prevalencia pueden deberse a la selección de pacientes utilizados en nuestro estudio. Dado que la densidad mineral ósea es un fenómeno asociado al envejecimiento,¹⁰⁰ se evidenció que los pacientes con osteoporosis eran más añosos (63 vs. 60 años; $p=0,047$). No se vio relación entre la gravedad de la enfermedad hepática y la presencia de osteoporosis ($p>0,05$). En este sentido, aunque la función hepática juega un papel importante en la regulación del metabolismo óseo, existen datos contradictorios en estudios previos en cuanto a la relación entre la presencia de osteoporosis y la gravedad de la enfermedad hepática.^{99,269} Respecto a los parámetros analíticos, no se evidenció asociación entre los niveles de bilirrubina y la presencia de osteoporosis ($p=0,906$), tampoco si se analizaba únicamente los 8 pacientes con enfermedades colestásicas de nuestra cohorte (2,1 vs. 10,3 mg/dl; $p=0,244$). La asociación entre los niveles de bilirrubina y la presencia de osteoporosis ha sido punto de controversia, ya que para algunos autores, la osteopenia progresa al mismo ritmo que la ictericia en pacientes con enfermedad colestásica, mientras que esta correlación es insignificante para otros.^{107,273} No obstante, los estudios in vitro en modelos animales muestran que el aumento de la bilirrubina no conjugada deteriora la función de los osteoblastos de una forma dosis-dependiente y con efecto reversible.²⁷⁴ Respecto a las medidas antropométricas, se evidenció una tendencia a menor IMC entre los pacientes con osteoporosis (27,6 vs. 29,2 kg/m²; $p=0,073$). Clásicamente, el IMC bajo ha sido otro factor de riesgo asociado a osteoporosis en los pacientes con cirrosis hepática.^{112,275,276} Además, estos pacientes tenían menor perímetro abdominal que los pacientes con densidad mineral ósea conservada (99 vs. 104,6 cm; $p=0,035$). En cuanto a la incidencia de fracturas óseas por fragilidad durante el seguimiento, el 4% de los pacientes presentaron este tipo de fractura, siendo esta incidencia inferior a la publicada en series previas (7-35%).^{96,106-111} A pesar de que está descrito mayor riesgo de fractura por osteoporosis entre las mujeres postmenopáusicas, en nuestra cohorte no se evidenció asociación entre el sexo y las fracturas óseas.¹⁰⁶⁻¹¹¹ Tampoco se evidenció asociación entre la etiología de la cirrosis y el riesgo de fractura espontánea ($p=0,614$). Por último,

se ha descrito que la pérdida de peso se asocia con un aumento general del riesgo de fracturas, mientras que el aumento de peso se asocia con un menor riesgo de fracturas de cadera.^{277,278} Sin embargo, en nuestra cohorte de 177 pacientes, los pacientes que sufrieron fracturas óseas espontáneas durante el seguimiento no tenían diferente IMC (26,7 vs. 29,2 kg/m²; p=0,197). De los valores de la densitometría ósea, únicamente un menor T score en la columna se asoció con mayor riesgo de fracturas (-2,8 vs. -0,8; p=0,010). Probablemente esté en relación con que una puntuación T <-1,5 tienen un elevado riesgo de fracturas de cadera y vertebrales, por lo que el T score serviría de guía práctica para el inicio de la terapia específica.⁹⁶ Por último, no falleció ninguno de los 7 pacientes que presentaron fractura ósea espontánea durante el seguimiento.

En nuestra cohorte la prevalencia de sarcopenia fue del 40,7%, similar a estudios previos en los que también se utiliza el TC abdominal como método diagnóstico.⁶⁶ Las características basales que se relacionaron con sarcopenia fueron la edad, que mostró una correlación débil negativa con la masa muscular (r=-0,24; p=0,002) y el sexo masculino (49,2 vs. 20%; p<0,001). Estudios previos habían evidenciado que la masa del músculo esquelético depende de diversos factores fisiológicos entre los que se encuentra la edad, el sexo y la etnia.^{63,66,67,114,279} Una explicación para estos hallazgos se centra en que la testosterona promueve la musculatura en los hombres, por lo que algunos estudios han demostrado que los niveles bajos de testosterona están asociados de forma independiente con la presencia de sarcopenia en los pacientes con cirrosis, ya que estos niveles disminuyen con la disfunción hepática.^{280,281} En nuestro estudio, los hombres con niveles de testosterona disminuidos presentaron diagnóstico de sarcopenia con mayor frecuencia que los hombres con niveles de testosterona conservado (34,5 vs. 13,6%; p=0,008). Otra posible explicación a la mayor prevalencia de sarcopenia entre los hombres, es que, como hemos visto previamente, las mujeres tienen mayor reserva de tejido adiposo que los hombres (43,7 vs. 31,4% grasa corporal total; p<0,001), y pueden extraer de ésta más tiempo energía antes de desarrollar sarcopenia.²⁸² Por lo que, en la trayectoria de la enfermedad hepática, las mujeres desarrollan sarcopenia en un punto posterior que los hombres. A pesar de que en estudios previos se había evidenciado que la masa muscular se afectaba más si la etiología era colestásica o alcohólica, en nuestro estudio, la presencia de sarcopenia no

se asoció con la etiología de la cirrosis hepática ($p=0,151$).^{67,283} Como era de esperar, en nuestra cohorte de pacientes la gravedad de la enfermedad hepática se asoció de forma significativa con la presencia de sarcopenia ($p<0,05$).⁶⁷ Por otra parte, los pacientes con sarcopenia presentaron menor riesgo de síndrome metabólico que los pacientes con masa muscular conservada (19,7 vs. 35,9%; $p=0,021$), y menores puntuaciones de HOMA-IR (5,1 vs. 8; $p=0,006$). Esto contradice estudios previos en los que se evidenció que la pérdida de masa muscular reducía la capacidad de respuesta muscular a la insulina y, por lo tanto, promovía la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico.^{284,285} No obstante, estos estudios no se realizaron en población mediterránea, por lo que probablemente el tipo de dieta puede influir en estos hallazgos. Respecto a los patrones analíticos, los pacientes con sarcopenia tenían menores niveles de albúmina que los pacientes con masa muscular conservada (4 vs. 4,2 g/dL; $p=0,018$). A pesar de que los niveles disminuidos de albúmina se utilizan como marcador de malnutrición, no es un marcador adecuado en pacientes con cirrosis, ya que se ha evidenciado que los niveles de albúmina se correlacionan inversamente con el grado de disfunción hepática.²⁸⁶ Además, también se asociaron con el diagnóstico de sarcopenia otros marcadores de gravedad hepática, como son bilirrubina e INR. En cuanto a las medidas antropométricas, los pacientes con menor IMC presentaron masa muscular disminuida (26,7 vs. 31 kg/m²; $p<0,001$). Además, los 3 pacientes con bajo peso (IMC <18,5 kg/m²) fueron diagnosticados de sarcopenia, esto corrobora la última recomendación de la EASL¹⁵⁷ de considerar a los pacientes con bajo peso como pacientes en riesgo de presentar sarcopenia, y por lo tanto, recomendar realizar cribado nutricional. Respecto a la bioimpedanciometría, evidenciamos una asociación entre el AF $\leq 4,9^\circ$ propuesto en estudios previos,¹³¹ y la presencia de sarcopenia en el TC abdominal (85,9 vs. 67%; $p=0,005$). A pesar de que una de las principales ventajas del AF es que se puede aplicar incluso en condiciones de descompensación hidrópica,^{134,139,140,287} algunos estudios previos habían sugerido que los resultados se podían alterar en pacientes con cirrosis hepática con descompensación hidrópica o en tratamiento diurético.^{137,138} Por lo tanto, en nuestro estudio analizamos la asociación entre la bioimpedanciometría y el TC abdominal excluyendo a los pacientes en tratamiento diurético y con descompensación hidrópica, y evidenciamos que se mantenía dicha asociación de forma estadísticamente significativa ($p<0,05$). Hasta ahora

el AF se había propuesto como un marcador del estado nutricional en pacientes con cirrosis hepática.²⁸⁸ Pero probablemente este sea el primer estudio que evalúa el AF comparado con el TC abdominal en pacientes con cirrosis hepática, demostrándose el AF como un buen marcador subrogado de la presencia de sarcopenia. Por otra parte, los pacientes con diagnóstico de sarcopenia en el TC abdominal presentaron menor AF que los pacientes con masa muscular conservada (3,2 vs. 4,2°; $p<0,001$), con un área bajo la curva ROC de 0,71. Con estos hallazgos, creamos un punto de corte propio para el diagnóstico de sarcopenia, utilizando para ello el índice de Youden. El mejor punto de corte de AF para predecir sarcopenia en el TC abdominal fue $AF \leq 4^\circ$, con un índice de Youden de 0,345, y una sensibilidad del 58% y una especificidad del 77%. Este punto de corte es menor que el propuesto en estudios previos ($\leq 4,9^\circ$),¹³¹ probablemente por la diferente población de pacientes con cirrosis hepática de los diversos países, tanto a nivel étnico, como en los hábitos de vida. En el análisis multivariado los factores que se asociaron de forma independiente con la presencia de sarcopenia fueron, el sexo masculino (OR 33,59 IC 95% 8,79-128,33; $p<0,001$), el IMC bajo (OR 1,22 IC 95% 1,11-1,35; $p<0,001$) y el menor AF (OR 3,46 IC 95% 2,03-5,90; $p<0,001$). El área bajo la curva ROC del modelo fue 0,88 (Figura 24). Finalmente, dado que la evaluación nutricional se debe realizar de forma periódica y que el TC abdominal (patrón oro para el diagnóstico de sarcopenia)^{56,148,149} presenta acceso limitado debido a su elevado coste y exposición a la radiación, es preciso buscar métodos indirectos, accesibles, con menor coste e inocuos. Para ello, creamos un nomograma con las variables que se asociaron de forma independiente con la presencia de sarcopenia (sexo, IMC y AF) (Figura 25), con el objetivo de crear un algoritmo que permitiese descartar sarcopenia en los pacientes con cirrosis hepática que acuden a consulta. Siendo el punto de corte de probabilidad para descartar sarcopenia 0,702, con una sensibilidad de 76% y una especificidad de 84% (índice de Youden 0,602).

En cuanto a la correlación entre los diferentes métodos indirectos y la masa muscular medida mediante TC abdominal, se evidenció una correlación moderada entre la masa muscular y el IMC tanto en hombres como en mujeres ($r=0,54$ y $r=0,41$, respectivamente; $p<0,005$). Respecto al perímetro abdominal, solo se evidenció correlación moderada en los hombres ($r=0,46$; $p<0,001$), no siendo así en las mujeres. Por

otro lado, a pesar de que MAMC permite conocer las reservas proteicas en el músculo esquelético, al igual que en estudios previos, MAMC solo evidenció correlación moderada con el TC en los hombres ($r=0,40$), siendo ligeramente menor que en estudios previos ($r=0,48$).¹⁵⁹ Por otro lado, en nuestra cohorte, el AF derivado de la bioimpedanciometría, al igual que en estudios previos, fue el que mejor se correlacionó, tras el IMC, con la masa muscular medida mediante TC abdominal, pero únicamente en los hombres ($r=0,49$; $p<0,001$).¹⁷³ Todos estos hallazgos, sugieren ampliar el estudio para encontrar pruebas diagnósticas de utilidad para predecir la masa muscular en las mujeres con cirrosis hepática. Con respecto a la función muscular medida mediante dinamometría de mano, al igual que en estudios previos, este parámetro se correlacionó con la masa muscular medida por TC únicamente en hombres ($r=0,33$; $p<0,001$).¹⁷³ Esto se asocia con la recomendación del Consenso de ISHEN, que debido a que la función del músculo esquelético está asociada con la masa muscular solo en hombres, la dinamometría de mano no sería una herramienta adecuada para evaluar el estado nutricional en mujeres con cirrosis hepática,²⁶ haciendo preciso identificar una prueba funcional global no limitada a los músculos de las extremidades superiores para evaluar mejor la sarcopenia.

Dadas las implicaciones pronósticas conocidas de la sarcopenia,⁶³ en nuestro estudio realizamos seguimiento prospectivo mediano de 18,9 meses (rango: 0,2-34 meses). Durante el seguimiento la presencia de sarcopenia se asoció a un mayor riesgo de descompensación de la enfermedad hepática (HR 3,2; IC 95% 1,5-6,6; $p=0,003$) y de mortalidad (HR 6,7, IC 95% 2,1-21,4; $p=0,002$). En estudios previos se había evidenciado que, a pesar de que la sarcopenia es un predictor independiente de mortalidad en pacientes con cirrosis hepática, su correlación con la gravedad de la enfermedad hepática era mala. Dado que las puntuaciones habituales (MELD y Child-Pugh) no proporcionan una evaluación funcional del paciente, y debido a sus implicaciones pronósticas, probablemente sea necesario incluir el diagnóstico de sarcopenia dentro de las puntuaciones habituales para una mejor predicción pronóstica en este tipo de pacientes.⁶³ En nuestra cohorte, el *score* MELD-sarcopenia, propuesto por Montano-Loza y col.¹⁷⁰ en 2015, fue el que presentó mejor área bajo la curva ROC para predecir mortalidad (AUROC 0,769; Figura 34). Por último, al igual que en el estudio prospectivo

de Merli y col.,²⁵ los pacientes con sarcopenia presentaron mayor riesgo de infección bacteriana durante el seguimiento (HR 8,3; IC 95% 1,9-51,5; p=0,006). Por lo tanto, dado que la sarcopenia se ha asociado a mal pronóstico en pacientes con cirrosis hepática, es necesario realizar en la consulta habitual una evaluación rápida de cribado de pérdida de masa muscular.^{63,66,151} Para ello, se requiere una herramienta fácil y reproducible como el nomograma que proponemos.

Como ya se ha mencionado previamente, la prevalencia de obesidad ha aumentado en las últimas décadas.¹⁴ Esta epidemia de obesidad ha llevado a crear el concepto de *obesidad sarcopénica*. A pesar de que en nuestra cohorte la prevalencia de obesidad fue de 39,5%, ligeramente mayor que en estudios previos (30-31%),⁷⁵ la prevalencia de *obesidad sarcopénica* entre los pacientes cirróticos con obesidad fue del 20,3%, menor que en otros estudios (30-42%).⁷¹ Probablemente esto se deba a que nuestra cohorte de pacientes es mediterránea. Al igual que en sarcopenia, el diagnóstico de *obesidad sarcopénica* se asoció con mayor gravedad de la enfermedad hepática (Child-Pugh score; p=0,005, χ^2 para tendencia). Por otro lado, en nuestra cohorte de pacientes, la *obesidad sarcopénica* no se asoció con la presencia de síndrome metabólico (18,8 vs. 44,4%; p=0,086). Además, a pesar de los hallazgos previos, en los que la *obesidad sarcopénica* estaba estrechamente asociada con la resistencia a la insulina,^{77,289} en nuestra cohorte no se asoció con HOMA-IR (5,1 vs. 9,1; p=0,053). En el análisis multivariado, el único factor de riesgo que, de nuevo, se asoció de forma independiente con la presencia de sarcopenia en pacientes con obesidad fue el AF (OR 2,21, IC 95% 1,19-4,11; p=0,012). En cuanto al papel pronóstico de la *obesidad sarcopénica*, estos pacientes presentaron mayor riesgo de mortalidad que los pacientes obesos con masa muscular conservada (25 vs. 3,2%; p=0,014). Esto va en relación con estudios previos que han demostrado que la obesidad es un factor de riesgo de mortalidad y hospitalización relacionada con la cirrosis.^{71,290} Además, parece que la obesidad central puede ser el principal factor para el desarrollo de trombosis venosa portal en los pacientes con cirrosis hepática en lista de espera para trasplante hepático.^{15,291} La prevalencia de trombosis venosa portal en nuestro estudio fue del 7,5%, similar a estudios previos.¹² Nuestro estudio ha demostrado por primera vez que la grasa visceral medida por bioimpedanciometría es un factor de riesgo de trombosis venosa portal en

pacientes cirróticos, independientemente del IMC y del perímetro abdominal.²⁹² Se desconocen los mecanismos responsables de la asociación entre la grasa visceral y la trombosis venosa portal en los pacientes cirróticos, pero esta asociación es biológicamente plausible ya que el tejido adiposo es más que un órgano de almacenamiento de energía. También es metabólicamente activo y segrega varias sustancias biológicamente activas (como la IL-6 o el TNF) que podrían favorecer el desarrollo de la trombosis.^{293,294} Por otro lado, la obesidad abdominal está asociada con una presión intraabdominal elevada y una velocidad de flujo venoso reducida, lo que puede favorecer la trombosis.²⁹⁵ Por lo que, debido a que, como ha estado ocurriendo en la población general, la obesidad aumentará también en pacientes con cirrosis hepática, y dado el mayor riesgo de complicaciones de la enfermedad hepática de estos pacientes, la implementación de medidas dirigidas a reducir la obesidad en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas debe considerarse una prioridad.⁷⁵

Por último, comentaremos brevemente los hallazgos sobre fragilidad resultantes de nuestro estudio. Dado que actualmente no hay criterios estandarizados o universalmente aceptados para diagnosticar fragilidad en cirrosis hepática, en nuestro estudio utilizamos los criterios diagnósticos de sarcopenia por TC abdominal establecidos por Montano-Loza y col. y la dinamometría de mano patológica según los criterios establecidos en función de sexo, tal y como recomendó la *EWGSOP2 en 2019*.^{57,63} Resultando la prevalencia de fragilidad en nuestra cohorte del 13,2 %, menor que en estudios previos (20%).⁸⁰ Al igual que en estudios previos, en nuestro estudio se evidenció una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de fragilidad y la gravedad de la enfermedad hepática (MELD score: 12,3 vs. 10,2; $p=0,010$).⁸¹ Y al igual que en sarcopenia, los pacientes con fragilidad presentaban menor IMC (26,8 vs. 29,6 kg/m²; $p=0,015$) y AF (2,8 vs. 4°; $p<0,001$). Respecto a las implicaciones pronósticas, parece que si se tiene en cuenta los criterios propuesto por *EWGSOP2*,⁵⁷ los pacientes con fragilidad tienen mayor riesgo de descompensación de su hepatopatía (50 vs. 18,6%; $p=0,021$) y de infecciones bacterianas (27,3 vs. 3,2%; $p=0,012$) durante el seguimiento. Por otro lado, en nuestra cohorte, los pacientes con fragilidad no presentaron mayor riesgo de mortalidad que los pacientes sin fragilidad (16,7 vs. 8,5%; $p=0,305$).

Estudio 2: Estudio en la población de intervención

La pérdida de masa muscular o sarcopenia es el mayor componente de malnutrición en cirrosis hepática y, como se ha comentado previamente, ocurre en un elevado porcentaje de pacientes.

En este estudio hemos analizado el efecto que supone sobre la masa muscular, añadir suplementos de aminoácidos de cadena ramificada (AAR) a una intervención con dieta dirigida y actividad física en pacientes con cirrosis hepática. Para ello, se incluyó la cohorte de pacientes cirróticos con diagnóstico de sarcopenia mediante TC abdominal y se diseñó un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego de 12 semanas de duración. Se dividió a la muestra en dos grupos: pacientes sometidos a intervención nutricional y actividad física (grupo placebo), y pacientes que, además, tomaron suplemento nutricional con AAR (grupo AAR). Se utilizó la combinación de ejercicio y dieta dirigida como grupo placebo, dado que se ha comprobado en estudios previos que esta combinación consigue mejores resultados que cada uno por separado.^{50,185,222}

En la dieta dirigida, se insistió en la importancia del *late evening snack*. Esta recomendación, se basó en hallazgos previos que reportan que la suplementación rica en carbohidratos previo a acostarse puede acortar la ayuna nocturna y por lo tanto, disminuir la oxidación de proteínas en pacientes con cirrosis hepática.¹⁹⁵ En cuanto a la actividad física, para facilitar la adherencia de los pacientes a la intervención, nos centramos principalmente en modificaciones del estilo de vida a través de acelerómetros integrados en pulseras de actividad o *smartphones* con los que medimos pasos/día (*NEAT*). En estudios previos se ha informado mediciones de actividad física de referencia en salud y enfermedad en términos de *pasos al día*.²³⁶ El objetivo recomendado en nuestro estudio, y basándonos además en el estudio de Hayashi y col.⁵⁰ para prevenir fragilidad en pacientes con cirrosis hepática, variaba en función de la situación clínica del paciente, con incrementos graduales de 2000-2500 pasos/día.²³⁶ Además, de nuevo basándonos en estudios previos, recomendamos realizar actividad física de intensidad moderada-vigorosa al menos 30 minutos 5 días a la semana, siempre adaptándonos a la situación clínica del paciente.⁸⁸

Las características basales del grupo placebo y del grupo en tratamiento con AAR fueron similares (tabla 5). La edad media fue de 65 años (DE 10,3), la mayoría de los participantes eran hombres (87,5%) y al igual que en estudios previos, la mayoría de

nuestros pacientes (68,8%) tenían cirrosis hepática compensada (Child-Pugh A o MELD<20).^{218,220,222} El IMC medio fue 27,4 Kg/m² (DE 4,7). 11 pacientes (34,4%) tenían fragilidad según criterios de dinamometría de mano, mientras que este número ascendía a 12 pacientes (37,5%) si se utilizaban los criterios de *Liver Frailty index*.

Tras el tratamiento, solo el grupo que recibió AAR presentó una mejora estadísticamente significativa de la masa muscular medida por TC abdominal (Δ masa muscular: 2,3 vs. 0,04; $p=0,022$; Figura 38). Este grupo de pacientes tratados con AAR, presentó una mejora significativa de la masa muscular tras las 12 semanas de tratamiento (46 vs. 43,7 cm²/m²; $p=0,023$). Este hallazgo de mejora de la masa muscular tras suplementar con AAR, ya se había evidenciado en estudios previos. Pero para medir la masa muscular se habían utilizado métodos indirectos como la bioimpedanciometría o antropometría, mientras que en nuestro estudio utilizamos el TC abdominal (ya conocido como patrón oro para cuantificar la masa muscular corporal total).²⁹⁶

Respecto a las características analíticas, dado que los suplementos de AAR aportados contenían 5,2 mg de zinc por cada 100 g, el incremento de los niveles de zinc fue significativamente mayor en el grupo de pacientes tratados con AAR (Δ zinc: 12,3 vs. 5,5; $p=0,026$). Además, se evidenció un aumento estadísticamente significativo de los niveles de albumina tras la intervención en el grupo de pacientes tratados con AAR (4,2 vs. 4,1 g/dL; $p=0,007$). Este hallazgo apoya la observación obtenida por estudios previos que evidenciaron como la administración de AAR estimulaba la síntesis de albúmina y proteínas en el músculo esquelético.^{38,199,202,210} En un estudio realizado en 21 pacientes con cirrosis hepática en los que suplementaban la dieta con AAR, se sugirió que el aumento de la masa muscular se debía acompañar de una mejora de los niveles de albúmina.²⁹⁷ En nuestro estudio, la mejora de los niveles de albúmina no se acompañaba necesariamente de un aumento de la masa muscular. Sin embargo, observamos una correlación estadísticamente significativa entre la mejora de los niveles de albúmina y la mejora del *Liver Frailty index* ($r=-0,35$; $p=0,052$).

A pesar de que los suplementos contenían 410,8 Kcal por cada 100 g, no se evidenció diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto al IMC y el perímetro abdominal ($p>0,05$). Incluso, se evidenció un descenso estadísticamente significativo del porcentaje de grasa corporal total en el grupo de pacientes que recibió AAR (Δ porcentaje de grasa corporal total: -1,27 vs. 0,2; $p=0,029$).

En cuanto a la función muscular, no se evidenció diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la modificación del *Liver Frailty index* entre ambos grupos (Δ *Liver Frailty index*: -0,37 vs. -0,31; $p=0,581$). Pero si se evidenció una mejora de éste tras 12 semanas de intervención nutricional y de actividad física en la cohorte global de los 32 pacientes que participaron en el estudio (4,2 vs. 3,9; $p<0,001$). La mejora de la función muscular con actividad física ya se evidenció en el estudio de Roman y col.,²¹⁹ en el que evidenciaron como mejoraba la función muscular cuando a los suplementos de leucina les añadía actividad física (caminar en cinta y bicicleta estática, 1 h/3 días a la semana).

Algunos estudios han informado que los suplementos de AAR, no solo tienen efectos en el metabolismo proteico, sino que también disminuyen los niveles de glucosa en plasma y mejoran la resistencia a la insulina en pacientes con cirrosis hepática.^{42,209,298} Se trata de estudios realizados en cohortes pequeñas y sin grupo control.^{37,299,300} Sin embargo, nosotros no vimos diferencias estadísticamente significativas en el patrón glucémico de los pacientes del grupo tratado con AAR. Nuestros datos coinciden con un estudio japonés en el que se suplementó la dieta de 21 pacientes cirróticos con AAR durante 48 semanas y no encontraron cambios en el metabolismo de la glucosa.²⁹⁷ Otro estudio que apoya nuestros hallazgos, es un estudio japonés realizado en 33 pacientes con cirrosis hepática que recibieron AAR durante 3 meses mientras que eran instruidos a caminar, los cuales evidenciaron un aumento del volumen muscular, sin modificación de la hemoglobina glicada (HbA1c).²⁹⁶

Durante el seguimiento, 15 pacientes (46,9%) mejoraron la puntuación de MELD tras las 12 semanas de intervención, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (63,6 vs. 57,1%; $p=0,534$). Puede que esta falta de efecto se deba a las 12 semanas de duración, ya que estudios con mayor duración (al menos 6 meses) evidenciaron una mejora del MELD *score*.^{197,202}

Además, no hubo diferencias en cuanto al riesgo de descompensación hepática durante el seguimiento (26,7 vs. 23,5%; $p=0,579$). Por otra parte, fallecieron 3 pacientes, todos ellos del grupo placebo ($p=0,229$). En el estudio LOTUS, en el que se suplementó con AAR durante 2 años, se evidenció una mejora de la supervivencia.²¹⁰ Estudios previos

han reportado una disminución de la incidencia de hepatocarcinoma en los pacientes que recibían suplementos con AAR. A pesar de que nosotros también evidenciamos una menor incidencia de hepatocarcinoma, la diferencia no fue estadísticamente significativa (6,7 vs. 23,5%; $p=0,338$).^{211,301}

En cuanto a la seguridad, a pesar de que en estudios previos se ha descrito la palatabilidad como una de sus principales limitaciones, en nuestro estudio no se comunicaron efectos adversos ni dificultades en cuanto a la palatabilidad.^{194,198,201} Además, se evidenció una buena adherencia al aumento de la actividad física tanto en el grupo AAR (9571,4 vs. 11250 pasos/día; $p=0,002$) como en el grupo placebo (7916,7 vs. 10333,3 pasos/día; $p<0,001$). Por lo que, al igual que en el estudio de Hiraoka y col.,²⁹⁶ la recomendación de un determinado número de pasos al día, adaptada a la situación clínica del paciente, parece un buen método para aumentar y mantener un hábito de ejercicio. En nuestro caso, el objetivo eran 5000 pasos al día en pacientes con cirrosis hepática descompensada y al menos 10000 pasos al día en los pacientes con cirrosis hepática compensada. Esto probablemente se reflejó en la mejora del *Liver Frailty index* en la semana 12 de los 32 pacientes que participaron en el estudio de intervención (4,2 vs. 3,9; $p<0,001$).

A diferencia de otros estudios, en los que se administraba los suplementos de AAR en un determinado momento del día, en nuestro estudio se repartía a lo largo del día.¹⁹⁴ La elección de la duración del protocolo se basó en estudios previos, en los que se ha demostrado el efecto sobre la masa muscular de las medidas de intervención antes de las 12 semanas.^{194,219-221,231,296}

Entre las fortalezas de nuestro trabajo destaca que se trata de un estudio prospectivo con una representativa cohorte de los pacientes que habitualmente se ven en las consultas de Hepatología, en lugar de ser una población seleccionada (como pacientes en lista de espera para trasplante hepático o con determinadas etiologías). Además, la evaluación nutricional se realizó de una manera estandarizada por el mismo investigador (MHC). En cuanto a la intervención, al tratarse de un estudio doble ciego, se minimizó el efecto placebo del grupo control y el sesgo del observador. Todos los pacientes tuvieron la misma evaluación y visitas. Se repetía *Liver Frailty index* a las 12 semanas, por lo que el efecto de aprendizaje era mínimo y, en todo caso, era igual para ambos grupos.

Por último, algunas limitaciones potenciales de nuestro estudio deben ser discutidas. En el Estudio 1 (caracterización nutricional), a pesar de que reclutamos un número relativamente grande de pacientes, la disminución de la fuerza, osteoporosis, EHM, trombosis de la vena porta y los eventos mortalidad y descompensación hepática se produjeron con baja frecuencia en nuestra cohorte, lo que puede haber reducido el poder estadístico para demostrar algunas asociaciones. Respecto el Estudio 2 (intervención nutricional), se trata de un estudio piloto y realizado en un único centro en el que se evaluó un número reducido pacientes, presentando la mayoría cirrosis compensada.

Las conclusiones de este trabajo sugieren que dada la elevada prevalencia de sarcopenia en los pacientes con cirrosis hepática y las implicaciones pronósticas que ésta presenta, es necesario realizar una evaluación nutricional al menos una vez al año en estos pacientes. El mejor método para diagnosticar sarcopenia es el TC abdominal. Pero dado que el TC presenta exposición a radiación y limitada accesibilidad, proponemos utilizar el nomograma (compuesto por el ángulo de fase, IMC y sexo) como método indirecto para descartar sarcopenia en aquellos pacientes en los que no exista indicación clínica para realizar TC abdominal. Respecto a las implicaciones pronósticas, se ha evidenciado que la puntuación de MELD-sarcopenia es la que mejor predice mortalidad. Por lo que debería valorarse su utilización como sistema de priorización en lista para trasplante hepático. Por último, en los pacientes con cirrosis hepática y sarcopenia, es preciso realizar una correcta intervención nutricional, basada en dieta dirigida y actividad física

adaptada a la situación clínica del paciente. La utilización de suplementos nutricionales con aminoácidos de cadenas ramificadas que, favorecen mejorar la masa muscular de estos pacientes, podría ayudar.

CONCLUSIONES

1. La sarcopenia se presenta en el 40,7% de los pacientes con cirrosis hepática que se valoran en la consulta de Hepatología. Siendo más prevalente entre los hombres, y no presentando asociación con la etiología de la cirrosis hepática.
2. Los pacientes con peor función hepática tienen mayor riesgo de presentar EHM, no evidenciándose asociación con el diagnóstico de sarcopenia.
3. El déficit de zinc es más frecuente en los pacientes con cirrosis etílica, mayor gravedad de la enfermedad hepática y menor ángulo de fase en la bioimpedanciometría. Además, el déficit de este micronutriente tiene implicaciones pronósticas, tanto a nivel de descompensación de la enfermedad hepática, como de mortalidad.
4. Los pacientes con obesidad no están exentos de presentar sarcopenia, denominado *obesidad sarcopénica*. Además, la grasa visceral se asocia independientemente con la presencia de trombosis de la vena porta en pacientes con cirrosis.
5. La osteoporosis es una alteración frecuente en los pacientes con cirrosis hepática, por lo que es preciso su diagnóstico precoz para evitar el riesgo de fracturas espontáneas.
6. La bioimpedanciometría es un método indirecto, inocuo y accesible para el diagnóstico de sarcopenia en pacientes con cirrosis hepática, independientemente del estadio de la enfermedad hepática y del IMC.
7. El nomograma propuesto en este estudio (basado en el IMC, el ángulo de fase en la bioimpedanciometría y el sexo) para descartar la presencia de sarcopenia, es un método indirecto accesible y sencillo, que puede tener utilidad en la práctica clínica habitual.
8. La puntuación de MELD-sarcopenia presenta mejor capacidad para predecir mortalidad que las puntuaciones habituales (Child-Pugh y MELD score).
9. En pacientes sometidos a intervención nutricional y actividad física dirigida, existe una mejora de la masa muscular medida mediante TC abdominal tras 12 semanas de suplementos de aminoácidos de cadenas ramificadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of hepatology*. 2006;44(1):217-231.
2. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J, et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver. *Hepatology*. 2014;60(2):715-735.
3. Poordad FF. Review article: the burden of hepatic encephalopathy. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2007;25 Suppl 1:3-9.
4. Ortiz M, Jacas C, Cordoba J. Minimal hepatic encephalopathy: diagnosis, clinical significance and recommendations. *Journal of hepatology*. 2005;42 Suppl(1):S45-53.
5. Merli M, Giusto M, Lucidi C, et al. Muscle depletion increases the risk of overt and minimal hepatic encephalopathy: results of a prospective study. *Metabolic brain disease*. 2013;28(2):281-284.
6. Nardelli S, Lattanzi B, Torrisi S, et al. Sarcopenia Is Risk Factor for Development of Hepatic Encephalopathy After Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt Placement. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2017;15(6):934-936.
7. Davuluri G, Krokowski D, Guan BJ, et al. Metabolic adaptation of skeletal muscle to hyperammonemia drives the beneficial effects of l-leucine in cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2016;65(5):929-937.
8. Hanai T, Shiraki M, Watanabe S, et al. Sarcopenia predicts minimal hepatic encephalopathy in patients with liver cirrhosis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2017;47(13):1359-1367.
9. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation*. 2000;69(9):1873-1881.
10. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut*. 2005;54(5):691-697.
11. Turon F, Hernandez-Gea V, Garcia-Pagan JC. Portal vein thrombosis: yes or no on anticoagulation therapy. *Curr Opin Organ Transplant*. 2018.
12. Fimognari FL, Violi F. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis. *Intern Emerg Med*. 2008;3(3):213-218.
13. Hernandez Conde M, Llop Herrera E, de la Revilla Negro J, et al. Prevalence and outcome of portal thrombosis in a cohort of cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016;108(11):716-720.
14. Holst AG, Jensen G, Prescott E. Risk factors for venous thromboembolism: results from the Copenhagen City Heart Study. *Circulation*. 2010;121(17):1896-1903.
15. Severinsen MT, Kristensen SR, Johnsen SP, Dethlefsen C, Tjonneland A, Overvad K. Anthropometry, body fat, and venous thromboembolism: a Danish follow-up study. *Circulation*. 2009;120(19):1850-1857.
16. Borch KH, Braekkan SK, Mathiesen EB, et al. Anthropometric measures of obesity and risk of venous thromboembolism: the Tromso study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30(1):121-127.

17. Bureau C, Laurent J, Robic MA, et al. Central obesity is associated with non-cirrhotic portal vein thrombosis. *Journal of hepatology*. 2016;64(2):427-432.
18. Jeejeebhoy KN. Malnutrition, fatigue, frailty, vulnerability, sarcopenia and cachexia: overlap of clinical features. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2012;15(3):213-219.
19. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical nutrition*. 2017;36(1):49-64.
20. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet*. 2019.
21. Periyalwar P, Dasarathy S. Malnutrition in cirrhosis: contribution and consequences of sarcopenia on metabolic and clinical responses. *Clinics in liver disease*. 2012;16(1):95-131.
22. Ma Z, Zhang Y, Huet PM, Lee SS. Differential effects of jaundice and cirrhosis on beta-adrenoceptor signaling in three rat models of cirrhotic cardiomyopathy. *Journal of hepatology*. 1999;30(3):485-491.
23. Sam J, Nguyen GC. Protein-calorie malnutrition as a prognostic indicator of mortality among patients hospitalized with cirrhosis and portal hypertension. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2009;29(9):1396-1402.
24. Nutritional status in cirrhosis. Italian Multicentre Cooperative Project on Nutrition in Liver Cirrhosis. *Journal of hepatology*. 1994;21(3):317-325.
25. Merli M, Lucidi C, Giannelli V, et al. Cirrhotic patients are at risk for health care-associated bacterial infections. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2010;8(11):979-985.
26. Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, et al. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus. *Hepatology*. 2013;58(1):325-336.
27. Kwasny C, Manuwald U, Kugler J, Rothe U. Systematic Review of the Epidemiology and Natural History of the Metabolic Vascular Syndrome and its Coincidence with Type 2 Diabetes Mellitus and Cardiovascular Diseases in Different European Countries. *Horm Metab Res*. 2017.
28. Aranceta-Bartrina J, Perez-Rodrigo C, Alberdi-Aresti G, Ramos-Carrera N, Lazaro-Masedo S. Prevalence of General Obesity and Abdominal Obesity in the Spanish Adult Population (Aged 25-64 Years) 2014-2015: The ENPE Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69(6):579-587.
29. Hernaez A, Zomeno MD, Degano IR, et al. Excess Weight in Spain: Current Situation, Projections for 2030, and Estimated Direct Extra Cost for the Spanish Health System. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018.
30. Kok B, Karvellas CJ, Abraldes JG, et al. The impact of obesity in cirrhotic patients with septic shock: A retrospective cohort study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2017.
31. Liu B, Balkwill A, Reeves G, Beral V, Million Women Study C. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *BMJ*. 2010;340:c912.
32. Cheung K, Lee SS, Raman M. Prevalence and mechanisms of malnutrition in patients with advanced liver disease, and nutrition management strategies.

- Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2012;10(2):117-125.
33. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, et al. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122(2):191-225.
 34. Guarner C, Soriano G, Tomas A, et al. Increased serum nitrite and nitrate levels in patients with cirrhosis: relationship to endotoxemia. *Hepatology.* 1993;18(5):1139-1143.
 35. Dejong CH, van de Poll MC, Soeters PB, Jalan R, Olde Damink SW. Aromatic amino acid metabolism during liver failure. *J Nutr.* 2007;137(6 Suppl 1):1579S-1585S; discussion 1597S-1598S.
 36. Michitaka K, Hiraoka A, Kume M, et al. Amino acid imbalance in patients with chronic liver diseases. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology.* 2010;40(4):393-398.
 37. Kawaguchi T, Izumi N, Charlton MR, Sata M. Branched-chain amino acids as pharmacological nutrients in chronic liver disease. *Hepatology.* 2011;54(3):1063-1070.
 38. Moriwaki H, Miwa Y, Tajika M, Kato M, Fukushima H, Shiraki M. Branched-chain amino acids as a protein- and energy-source in liver cirrhosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;313(2):405-409.
 39. Tsien C, Davuluri G, Singh D, et al. Metabolic and molecular responses to leucine-enriched branched chain amino acid supplementation in the skeletal muscle of alcoholic cirrhosis. *Hepatology.* 2015;61(6):2018-2029.
 40. Kawamura-Yasui N, Kaito M, Nakagawa N, et al. Evaluating response to nutritional therapy using the branched-chain amino acid/tyrosine ratio in patients with chronic liver disease. *J Clin Lab Anal.* 1999;13(1):31-34.
 41. Mesejo A, Juan M, Serrano A. [Liver cirrhosis and encephalopathy: clinical and metabolic consequences and nutritional support]. *Nutricion hospitalaria.* 2008;23 Suppl 2:8-18.
 42. Zhang Y, Guo K, LeBlanc RE, Loh D, Schwartz GJ, Yu YH. Increasing dietary leucine intake reduces diet-induced obesity and improves glucose and cholesterol metabolism in mice via multimechanisms. *Diabetes.* 2007;56(6):1647-1654.
 43. Ikehara O, Kawasaki N, Maezono K, Komatsu M, Konishi A. Acute and chronic treatment of L-isoleucine ameliorates glucose metabolism in glucose-intolerant and diabetic mice. *Biol Pharm Bull.* 2008;31(3):469-472.
 44. Nishimura J, Masaki T, Arakawa M, Seike M, Yoshimatsu H. Isoleucine prevents the accumulation of tissue triglycerides and upregulates the expression of PPARalpha and uncoupling protein in diet-induced obese mice. *J Nutr.* 2010;140(3):496-500.
 45. Arakawa M, Masaki T, Nishimura J, Seike M, Yoshimatsu H. The effects of branched-chain amino acid granules on the accumulation of tissue triglycerides and uncoupling proteins in diet-induced obese mice. *Endocrine journal.* 2011;58(3):161-170.
 46. Habu D, Nishiguchi S, Nakatani S, et al. Comparison of the effect of BCAA granules on between decompensated and compensated cirrhosis. *Hepatogastroenterology.* 2009;56(96):1719-1723.

47. Fischer JE, Baldessarini RJ. False neurotransmitters and hepatic failure. *Lancet*. 1971;2(7715):75-80.
48. Liu W, Thomas SG, Asa SL, Gonzalez-Cadavid N, Bhasin S, Ezzat S. Myostatin is a skeletal muscle target of growth hormone anabolic action. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2003;88(11):5490-5496.
49. Lakshman KM, Bhasin S, Corcoran C, et al. Measurement of myostatin concentrations in human serum: Circulating concentrations in young and older men and effects of testosterone administration. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;302(1):26-32.
50. Hayashi F, Matsumoto Y, Momoki C, et al. Physical inactivity and insufficient dietary intake are associated with the frequency of sarcopenia in patients with compensated viral liver cirrhosis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2013;43(12):1264-1275.
51. Dunn MA, Josbeno DA, Schmotzer AR, et al. The gap between clinically assessed physical performance and objective physical activity in liver transplant candidates. *Liver Transpl*. 2016;22(10):1324-1332.
52. Hayashi F, Momoki C, Yuikawa M, et al. Nutritional status in relation to lifestyle in patients with compensated viral cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2012;18(40):5759-5770.
53. Visser M. Towards a definition of sarcopenia--results from epidemiologic studies. *J Nutr Health Aging*. 2009;13(8):713-716.
54. Anker SD, Morley JE, von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2016;7(5):512-514.
55. Cooper C, Fielding R, Visser M, et al. Tools in the assessment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int*. 2013;93(3):201-210.
56. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age and ageing*. 2010;39(4):412-423.
57. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*. 2019.
58. Cederholm T, Jensen GL, Correia M, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2019;10(1):207-217.
59. Dodds RM, Syddall HE, Cooper R, et al. Grip strength across the life course: normative data from twelve British studies. *PloS one*. 2014;9(12):e113637.
60. Ferrucci L, de Cabo R, Knuth ND, Studenski S. Of Greek heroes, wiggling worms, mighty mice, and old body builders. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2012;67(1):13-16.
61. Dasarthy S. Consilience in sarcopenia of cirrhosis. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2012;3(4):225-237.
62. Meza-Junco J, Montano-Loza AJ, Baracos VE, et al. Sarcopenia as a prognostic index of nutritional status in concurrent cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47(10):861-870.
63. Montano-Loza AJ, Meza-Junco J, Prado CM, et al. Muscle wasting is associated with mortality in patients with cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2012;10(2):166-173, 173 e161.

64. Masuda T, Shirabe K, Ikegami T, et al. Sarcopenia is a prognostic factor in living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20(4):401-407.
65. van Vugt JL, Levolger S, de Bruin RW, van Rosmalen J, Metselaar HJ, JN IJ. Systematic Review and Meta-Analysis of the Impact of Computed Tomography-Assessed Skeletal Muscle Mass on Outcome in Patients Awaiting or Undergoing Liver Transplantation. *Am J Transplant.* 2016;16(8):2277-2292.
66. Tandon P, Low G, Mourtzakis M, et al. A Model to Identify Sarcopenia in Patients With Cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2016;14(10):1473-1480 e1473.
67. Dasarathy J, McCullough AJ, Dasarathy S. Sarcopenia in Alcoholic Liver Disease: Clinical and Molecular Advances. *Alcohol Clin Exp Res.* 2017;41(8):1419-1431.
68. Beyer I, Mets T, Bautmans I. Chronic low-grade inflammation and age-related sarcopenia. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care.* 2012;15(1):12-22.
69. Gallagher D, Kuznia P, Heshka S, et al. Adipose tissue in muscle: a novel depot similar in size to visceral adipose tissue. *The American journal of clinical nutrition.* 2005;81(4):903-910.
70. Hamaguchi Y, Kaido T, Okumura S, et al. Impact of quality as well as quantity of skeletal muscle on outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20(11):1413-1419.
71. Montano-Loza AJ, Angulo P, Meza-Junco J, et al. Sarcopenic obesity and myosteatorsis are associated with higher mortality in patients with cirrhosis. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle.* 2016;7(2):126-135.
72. Sakuma K, Yamaguchi A. Sarcopenic obesity and endocrinal adaptation with age. *Int J Endocrinol.* 2013;2013:204164.
73. Waters DL, Baumgartner RN. Sarcopenia and obesity. *Clin Geriatr Med.* 2011;27(3):401-421.
74. Hamdy O, Porramatikul S, Al-Ozairi E. Metabolic obesity: the paradox between visceral and subcutaneous fat. *Curr Diabetes Rev.* 2006;2(4):367-373.
75. Berzigotti A, Garcia-Tsao G, Bosch J, et al. Obesity is an independent risk factor for clinical decompensation in patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2011;54(2):555-561.
76. Srikanthan P, Hevener AL, Karlamangla AS. Sarcopenia exacerbates obesity-associated insulin resistance and dysglycemia: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey III. *PLoS one.* 2010;5(5):e10805.
77. Levine ME, Crimmins EM. The impact of insulin resistance and inflammation on the association between sarcopenic obesity and physical functioning. *Obesity.* 2012;20(10):2101-2106.
78. Lee CG, Boyko EJ, Strotmeyer ES, et al. Association between insulin resistance and lean mass loss and fat mass gain in older men without diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(7):1217-1224.
79. Lee CG, Boyko EJ, Barrett-Connor E, et al. Insulin sensitizers may attenuate lean mass loss in older men with diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34(11):2381-2386.
80. Lai JC, Feng S, Terrault NA, Lizaola B, Hayssen H, Covinsky K. Frailty predicts waitlist mortality in liver transplant candidates. *Am J Transplant.* 2014;14(8):1870-1879.

81. Carey EJ, Steidley DE, Aql BA, et al. Six-minute walk distance predicts mortality in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2010;16(12):1373-1378.
82. Bergstrom N, Braden B, Kemp M, Champagne M, Ruby E. Predicting pressure ulcer risk: a multisite study of the predictive validity of the Braden Scale. *Nurs Res.* 1998;47(5):261-269.
83. Sardo PM, Simoes CS, Alvarelhao JJ, Simoes JF, Melo EM. Fall risk assessment: retrospective analysis of Morse Fall Scale scores in Portuguese hospitalized adult patients. *Appl Nurs Res.* 2016;31:34-40.
84. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *The journals of gerontology Series A, Biological sciences and medical sciences.* 2001;56(3):M146-156.
85. Guralnik JM, Ferrucci L, Simonsick EM, Salive ME, Wallace RB. Lower-extremity function in persons over the age of 70 years as a predictor of subsequent disability. *The New England journal of medicine.* 1995;332(9):556-561.
86. Lai JC, Covinsky KE, Dodge JL, et al. Development of a novel frailty index to predict mortality in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2017;66(2):564-574.
87. Tapper EB, Finkelstein D, Mittleman MA, Piatkowski G, Lai M. Standard assessments of frailty are validated predictors of mortality in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology.* 2015;62(2):584-590.
88. Berzigotti A, Saran U, Dufour JF. Physical activity and liver diseases. *Hepatology.* 2015.
89. Lieber CS. ALCOHOL: its metabolism and interaction with nutrients. *Annu Rev Nutr.* 2000;20:395-430.
90. Mangray S, Zweit J, Puri P. Zinc Deficiency in Cirrhosis: Micronutrient for Thought? *Dig Dis Sci.* 2015;60(10):2868-2870.
91. Kim MS, Ong M, Qu X. Optimal management for alcoholic liver disease: Conventional medications, natural therapy or combination? *World J Gastroenterol.* 2016;22(1):8-23.
92. Williams JA, Manley S, Ding WX. New advances in molecular mechanisms and emerging therapeutic targets in alcoholic liver diseases. *World J Gastroenterol.* 2014;20(36):12908-12933.
93. Oteiza PI. Zinc and the modulation of redox homeostasis. *Free Radic Biol Med.* 2012;53(9):1748-1759.
94. Ninkovic M, Love SA, Tom B, Alexander GJ, Compston JE. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation. *Calcif Tissue Int.* 2001;69(6):321-326.
95. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1994;843:1-129.
96. Guanabens N, Pares A. Liver and bone. *Arch Biochem Biophys.* 2010;503(1):84-94.
97. Pares A, Guanabens N. Treatment of bone disorders in liver disease. *Journal of hepatology.* 2006;45(3):445-453.
98. Heaney RP. The bone-remodeling transient: implications for the interpretation of clinical studies of bone mass change. *J Bone Miner Res.* 1994;9(10):1515-1523.

99. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Munoz-Torres M, Mundi JL, Fernandez-Perez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology*. 1998;28(3):695-699.
100. Jilka RL, O'Brien CA. The Role of Osteocytes in Age-Related Bone Loss. *Curr Osteoporos Rep*. 2016;14(1):16-25.
101. Bell H, Raknerud N, Falch JA, Haug E. Inappropriately low levels of gonadotrophins in amenorrhoeic women with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *Eur J Endocrinol*. 1995;132(4):444-449.
102. Finkelmeier F, Kronenberger B, Zeuzem S, Piiper A, Waidmann O. Low 25-Hydroxyvitamin D Levels Are Associated with Infections and Mortality in Patients with Cirrhosis. *PloS one*. 2015;10(6):e0132119.
103. Lopez-Larramona G, Lucendo AJ, Tenias JM. Association between nutritional screening via the Controlling Nutritional Status index and bone mineral density in chronic liver disease of various etiologies. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2015;45(6):618-628.
104. Soriano G, Roman E, Cordoba J, et al. Cognitive dysfunction in cirrhosis is associated with falls: a prospective study. *Hepatology*. 2012;55(6):1922-1930.
105. Tsai CF, Liu CJ, Chen TJ, et al. Increased incidence of orthopedic fractures in cirrhotic patients: a nationwide population-based study. *Journal of hepatology*. 2013;58(4):706-714.
106. Monegal A, Navasa M, Peris P, et al. Bone disease in patients awaiting liver transplantation. Has the situation improved in the last two decades? *Calcif Tissue Int*. 2013;93(6):571-576.
107. Menon KV, Angulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *Journal of hepatology*. 2001;35(3):316-323.
108. Guichelaar MM, Kendall R, Malinchoc M, Hay JE. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transpl*. 2006;12(9):1390-1402.
109. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut*. 1990;31(1):82-87.
110. Ninkovic M, Skingle SJ, Bearcroft PW, Bishop N, Alexander GJ, Compston JE. Incidence of vertebral fractures in the first three months after orthotopic liver transplantation. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2000;12(8):931-935.
111. Olsson R, Johansson C, Lindstedt G, Mellstrom D. Risk factors for bone loss in chronic active hepatitis and primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1994;29(8):753-756.
112. Zheng JP, Miao HX, Zheng SW, et al. Risk factors for osteoporosis in liver cirrhosis patients measured by transient elastography. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(20):e10645.
113. Tandon P, Raman M, Mourtzakis M, Merli M. A practical approach to nutritional screening and assessment in cirrhosis. *Hepatology*. 2017;65(3):1044-1057.
114. Tandon P, Ney M, Irwin I, et al. Severe muscle depletion in patients on the liver transplant wait list: its prevalence and independent prognostic value. *Liver Transpl*. 2012;18(10):1209-1216.

115. Ritter L, Gazzola J. [Nutritional evaluation of the cirrhotic patient: an objective, subjective or multicompartmental approach?]. *Arq Gastroenterol*. 2006;43(1):66-70.
116. Matos C, Porayko MK, Francisco-Ziller N, DiCecco S. Nutrition and chronic liver disease. *Journal of clinical gastroenterology*. 2002;35(5):391-397.
117. Frisanco AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *The American journal of clinical nutrition*. 1981;34(11):2540-2545.
118. Merli M, Romiti A, Riggio O, Capocaccia L. Optimal nutritional indexes in chronic liver disease. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 1987;11(5 Suppl):130S-134S.
119. Brown LA, Cook RT, Jerrells TR, et al. Acute and chronic alcohol abuse modulate immunity. *Alcohol Clin Exp Res*. 2006;30(9):1624-1631.
120. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7):1426-1437, 1437 e1421-1429.
121. Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 1987;11(1):8-13.
122. Alvares-da-Silva MR, Reverbel da Silveira T. Comparison between handgrip strength, subjective global assessment, and prognostic nutritional index in assessing malnutrition and predicting clinical outcome in cirrhotic outpatients. *Nutrition*. 2005;21(2):113-117.
123. Figueiredo FA, Perez RM, Freitas MM, Kondo M. Comparison of three methods of nutritional assessment in liver cirrhosis: subjective global assessment, traditional nutritional parameters, and body composition analysis. *J Gastroenterol*. 2006;41(5):476-482.
124. Borhofen SM, Gerner C, Lehmann J, et al. The Royal Free Hospital-Nutritional Prioritizing Tool Is an Independent Predictor of Deterioration of Liver Function and Survival in Cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2016;61(6):1735-1743.
125. Booi AN, Menendez J, Norton HJ, Anderson WE, Ellis AC. Validation of a Screening Tool to Identify Undernutrition in Ambulatory Patients With Liver Cirrhosis. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2015;30(5):683-689.
126. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, et al. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clinical nutrition*. 2004;23(5):1226-1243.
127. Chien MY, Huang TY, Wu YT. Prevalence of sarcopenia estimated using a bioelectrical impedance analysis prediction equation in community-dwelling elderly people in Taiwan. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(9):1710-1715.
128. Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Low relative skeletal muscle mass (sarcopenia) in older persons is associated with functional impairment and physical disability. *J Am Geriatr Soc*. 2002;50(5):889-896.
129. Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. *The American journal of clinical nutrition*. 1988;48(1):16-23.

130. Kyle UG, Genton L, Pichard C. Low phase angle determined by bioelectrical impedance analysis is associated with malnutrition and nutritional risk at hospital admission. *Clinical nutrition*. 2013;32(2):294-299.
131. Ruiz-Margain A, Macias-Rodriguez RU, Duarte-Rojo A, Rios-Torres SL, Espinosa-Cuevas A, Torre A. Malnutrition assessed through phase angle and its relation to prognosis in patients with compensated liver cirrhosis: a prospective cohort study. *Dig Liver Dis*. 2015;47(4):309-314.
132. Belarmino G, Gonzalez MC, Torrinhas RS, et al. Phase angle obtained by bioelectrical impedance analysis independently predicts mortality in patients with cirrhosis. *World journal of hepatology*. 2017;9(7):401-408.
133. Peres WA, Lento DF, Baluz K, Ramalho A. Phase angle as a nutritional evaluation tool in all stages of chronic liver disease. *Nutricion hospitalaria*. 2012;27(6):2072-2078.
134. Selberg O, Selberg D. Norms and correlates of bioimpedance phase angle in healthy human subjects, hospitalized patients, and patients with liver cirrhosis. *European journal of applied physiology*. 2002;86(6):509-516.
135. Ruiz-Margain A, Macias-Rodriguez RU, Ampuero J, et al. Low phase angle is associated with the development of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2016;22(45):10064-10070.
136. Norman K, Stubler D, Baier P, et al. Effects of creatine supplementation on nutritional status, muscle function and quality of life in patients with colorectal cancer--a double blind randomised controlled trial. *Clinical nutrition*. 2006;25(4):596-605.
137. Prijatmoko D, Strauss BJ, Lambert JR, et al. Early detection of protein depletion in alcoholic cirrhosis: role of body composition analysis. *Gastroenterology*. 1993;105(6):1839-1845.
138. Romeiro FG, Augusti L. Nutritional assessment in cirrhotic patients with hepatic encephalopathy. *World journal of hepatology*. 2015;7(30):2940-2954.
139. Bohm D, Odaischi M, Beyerlein C, Overbeck W. Total body water: changes during dialysis estimated by bioimpedance analysis. *Infusionstherapie*. 1990;17 Suppl 3:75-78.
140. Kurtin PS, Shapiro AC, Tomita H, Raizman D. Volume status and body composition of chronic dialysis patients: utility of bioelectric impedance plethysmography. *Am J Nephrol*. 1990;10(5):363-367.
141. Foster KR, Lukaski HC. Whole-body impedance--what does it measure? *The American journal of clinical nutrition*. 1996;64(3 Suppl):388S-396S.
142. Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2004;89(6):2548-2556.
143. Anderson LJ, Erceg DN, Schroeder ET. Utility of multifrequency bioelectrical impedance compared with dual-energy x-ray absorptiometry for assessment of total and regional body composition varies between men and women. *Nutr Res*. 2012;32(7):479-485.
144. Ogawa H, Fujitani K, Tsujinaka T, et al. InBody 720 as a new method of evaluating visceral obesity. *Hepatogastroenterology*. 2011;58(105):42-44.
145. Plauth M, Cabre E, Riggio O, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clinical nutrition*. 2006;25(2):285-294.

146. Hirsch S, Bunout D, de la Maza P, et al. Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 1993;17(2):119-124.
147. Luna-Heredia E, Martin-Pena G, Ruiz-Galiana J. Handgrip dynamometry in healthy adults. *Clinical nutrition*. 2005;24(2):250-258.
148. Shen W, Punyanitya M, Wang Z, et al. Total body skeletal muscle and adipose tissue volumes: estimation from a single abdominal cross-sectional image. *Journal of applied physiology*. 2004;97(6):2333-2338.
149. Lee SJ, Janssen I, Heymsfield SB, Ross R. Relation between whole-body and regional measures of human skeletal muscle. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(5):1215-1221.
150. Mourtzakis M, Prado CM, Lieffers JR, Reiman T, McCargar LJ, Baracos VE. A practical and precise approach to quantification of body composition in cancer patients using computed tomography images acquired during routine care. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(5):997-1006.
151. Carey EJ, Lai JC, Wang CW, et al. A multicenter study to define sarcopenia in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl*. 2017;23(5):625-633.
152. van Vugt JL, Levolger S, Gharbharan A, et al. A comparative study of software programmes for cross-sectional skeletal muscle and adipose tissue measurements on abdominal computed tomography scans of rectal cancer patients. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*. 2017;8(2):285-297.
153. Peng S, Plank LD, McCall JL, Gillanders LK, McIlroy K, Gane EJ. Body composition, muscle function, and energy expenditure in patients with liver cirrhosis: a comprehensive study. *The American journal of clinical nutrition*. 2007;85(5):1257-1266.
154. Martin L, Birdsell L, Macdonald N, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *J Clin Oncol*. 2013;31(12):1539-1547.
155. Prado CM, Lieffers JR, McCargar LJ, et al. Prevalence and clinical implications of sarcopenic obesity in patients with solid tumours of the respiratory and gastrointestinal tracts: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2008;9(7):629-635.
156. Beneke R, Neuerburg J, Bohndorf K. Muscle cross-section measurement by magnetic resonance imaging. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*. 1991;63(6):424-429.
157. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *Journal of hepatology*. 2019;70(1):172-193.
158. Stringer HJ, Wilson D. The Role of Ultrasound as a Diagnostic Tool for Sarcopenia. *J Frailty Aging*. 2018;7(4):258-261.
159. Alberino F, Gatta A, Amodio P, et al. Nutrition and survival in patients with liver cirrhosis. *Nutrition*. 2001;17(6):445-450.
160. Durand F, Buyse S, Francoz C, et al. Prognostic value of muscle atrophy in cirrhosis using psoas muscle thickness on computed tomography. *Journal of hepatology*. 2014;60(6):1151-1157.
161. Englesbe MJ, Patel SP, He K, et al. Sarcopenia and mortality after liver transplantation. *J Am Coll Surg*. 2010;211(2):271-278.

162. Gunsar F, Raimondo ML, Jones S, et al. Nutritional status and prognosis in cirrhotic patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2006;24(4):563-572.
163. van Vugt JLA, Buettner S, Alferink LJM, et al. Low skeletal muscle mass is associated with increased hospital costs in patients with cirrhosis listed for liver transplantation-a retrospective study. *Transpl Int*. 2018;31(2):165-174.
164. Hanai T, Shiraki M, Ohnishi S, et al. Rapid skeletal muscle wasting predicts worse survival in patients with liver cirrhosis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2016;46(8):743-751.
165. Huisman EJ, Trip EJ, Siersema PD, van Hoek B, van Erpecum KJ. Protein energy malnutrition predicts complications in liver cirrhosis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2011;23(11):982-989.
166. Merli M, Riggio O, Dally L. Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). *Hepatology*. 1996;23(5):1041-1046.
167. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*. 2003;124(1):91-96.
168. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *Journal of hepatology*. 2005;42 Suppl(1):S100-107.
169. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *The New England journal of medicine*. 2008;359(10):1018-1026.
170. Montano-Loza AJ, Duarte-Rojo A, Meza-Junco J, et al. Inclusion of Sarcopenia Within MELD (MELD-Sarcopenia) and the Prediction of Mortality in Patients With Cirrhosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 2015;6:e102.
171. van Vugt JLA, Alferink LJM, Buettner S, et al. A model including sarcopenia surpasses the MELD score in predicting waiting list mortality in cirrhotic liver transplant candidates: A competing risk analysis in a national cohort. *Journal of hepatology*. 2018;68(4):707-714.
172. Duarte-Rojo A, Ruiz-Margain A, Montano-Loza AJ, Macias-Rodriguez RU, Ferrando A, Kim WR. Exercise and physical activity for patients with end-stage liver disease: Improving functional status and sarcopenia while on the transplant waiting list. *Liver Transpl*. 2018;24(1):122-139.
173. Giusto M, Lattanzi B, Albanese C, et al. Sarcopenia in liver cirrhosis: the role of computed tomography scan for the assessment of muscle mass compared with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometry. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2015;27(3):328-334.
174. Montano-Loza AJ. Severe muscle depletion predicts postoperative length of stay but is not associated with survival after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014;20(11):1424.
175. Carias S, Castellanos AL, Vilchez V, et al. Nonalcoholic steatohepatitis is strongly associated with sarcopenic obesity in patients with cirrhosis undergoing liver transplant evaluation. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016;31(3):628-633.
176. Selberg O, Bottcher J, Tusch G, Pichlmayr R, Henkel E, Muller MJ. Identification of high- and low-risk patients before liver transplantation: a prospective cohort study of nutritional and metabolic parameters in 150 patients. *Hepatology*. 1997;25(3):652-657.

177. Krell RW, Kaul DR, Martin AR, et al. Association between sarcopenia and the risk of serious infection among adults undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19(12):1396-1402.
178. Bambha KM, Dodge JL, Gralla J, Sprague D, Biggins SW. Low, rather than high, body mass index confers increased risk for post-liver transplant death and graft loss: Risk modulated by model for end-stage liver disease. *Liver Transpl.* 2015;21(10):1286-1294.
179. Dick AA, Spitzer AL, Seifert CF, et al. Liver transplantation at the extremes of the body mass index. *Liver Transpl.* 2009;15(8):968-977.
180. Ferreira LG, Ferreira Martins AI, Cunha CE, Anastacio LR, Lima AS, Correia MI. Negative energy balance secondary to inadequate dietary intake of patients on the waiting list for liver transplantation. *Nutrition.* 2013;29(10):1252-1258.
181. Ney M, Abalde JG, Ma M, et al. Insufficient Protein Intake Is Associated With Increased Mortality in 630 Patients With Cirrhosis Awaiting Liver Transplantation. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition.* 2015;30(4):530-536.
182. Kaido T, Mori A, Ogura Y, et al. Impact of enteral nutrition using a new immuno-modulating diet after liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 2010;57(104):1522-1525.
183. Hanai T, Shiraki M, Nishimura K, et al. Sarcopenia impairs prognosis of patients with liver cirrhosis. *Nutrition.* 2015;31(1):193-199.
184. Spengler EK, O'Leary JG, Te HS, et al. Liver Transplantation in the Obese Cirrhotic Patient. *Transplantation.* 2017;101(10):2288-2296.
185. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *The New England journal of medicine.* 1994;330(25):1769-1775.
186. Dasarthy S, Merli M. Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease. *Journal of hepatology.* 2016;65(6):1232-1244.
187. Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A, et al. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. *J Intern Med.* 1993;233(5):385-392.
188. Gheorghe L, Iacob R, Vadan R, Iacob S, Gheorghe C. Improvement of hepatic encephalopathy using a modified high-calorie high-protein diet. *Rom J Gastroenterol.* 2005;14(3):231-238.
189. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, et al. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *Journal of hepatology.* 2004;41(1):38-43.
190. Swart GR, Zillikens MC, van Vuure JK, van den Berg JW. Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *BMJ.* 1989;299(6709):1202-1203.
191. Verboeket-van de Venne WP, Westerterp KR, van Hoek B, Swart GR. Energy expenditure and substrate metabolism in patients with cirrhosis of the liver: effects of the pattern of food intake. *Gut.* 1995;36(1):110-116.
192. Tsien CD, McCullough AJ, Dasarthy S. Late evening snack: exploiting a period of anabolic opportunity in cirrhosis. *Journal of gastroenterology and hepatology.* 2012;27(3):430-441.

193. Plank LD, Gane EJ, Peng S, et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology*. 2008;48(2):557-566.
194. Nakaya Y, Okita K, Suzuki K, et al. BCAA-enriched snack improves nutritional state of cirrhosis. *Nutrition*. 2007;23(2):113-120.
195. Chang WK, Chao YC, Tang HS, Lang HF, Hsu CT. Effects of extra-carbohydrate supplementation in the late evening on energy expenditure and substrate oxidation in patients with liver cirrhosis. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 1997;21(2):96-99.
196. Kato M, Miwa Y, Tajika M, Hiraoka T, Muto Y, Moriwaki H. Preferential use of branched-chain amino acids as an energy substrate in patients with liver cirrhosis. *Intern Med*. 1998;37(5):429-434.
197. Park JG, Tak WY, Park SY, et al. Effects of branched-chain amino acids (BCAAs) on the progression of advanced liver disease: A Korean nationwide, multicenter, retrospective, observational, cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(24):e6580.
198. Nakaya Y, Harada N, Kakui S, et al. Severe catabolic state after prolonged fasting in cirrhotic patients: effect of oral branched-chain amino-acid-enriched nutrient mixture. *J Gastroenterol*. 2002;37(7):531-536.
199. Kimball SR, Jefferson LS. Signaling pathways and molecular mechanisms through which branched-chain amino acids mediate translational control of protein synthesis. *J Nutr*. 2006;136(1 Suppl):227S-231S.
200. Nicastro H, Artioli GG, Costa Ados S, et al. An overview of the therapeutic effects of leucine supplementation on skeletal muscle under atrophic conditions. *Amino Acids*. 2011;40(2):287-300.
201. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology*. 2003;124(7):1792-1801.
202. Kawamura E, Habu D, Morikawa H, et al. A randomized pilot trial of oral branched-chain amino acids in early cirrhosis: validation using prognostic markers for pre-liver transplant status. *Liver Transpl*. 2009;15(7):790-797.
203. Holecek M. Three targets of branched-chain amino acid supplementation in the treatment of liver disease. *Nutrition*. 2010;26(5):482-490.
204. Dam G, Ott P, Aagaard NK, Vilstrup H. Branched-chain amino acids and muscle ammonia detoxification in cirrhosis. *Metabolic brain disease*. 2013;28(2):217-220.
205. Gluud LL, Dam G, Les I, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(9):CD001939.
206. Gluud LL, Dam G, Les I, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD001939.
207. Urata Y, Okita K, Korenaga K, Uchida K, Yamasaki T, Sakaida I. The effect of supplementation with branched-chain amino acids in patients with liver cirrhosis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2007;37(7):510-516.
208. Nishitani S, Takehana K, Fujitani S, Sonaka I. Branched-chain amino acids improve glucose metabolism in rats with liver cirrhosis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005;288(6):G1292-1300.

209. Layman DK, Walker DA. Potential importance of leucine in treatment of obesity and the metabolic syndrome. *J Nutr.* 2006;136(1 Suppl):319S-323S.
210. Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2005;3(7):705-713.
211. Muto Y, Sato S, Watanabe A, et al. Overweight and obesity increase the risk for liver cancer in patients with liver cirrhosis and long-term oral supplementation with branched-chain amino acid granules inhibits liver carcinogenesis in heavier patients with liver cirrhosis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology.* 2006;35(3):204-214.
212. Plauth M, Cabre E, Campillo B, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clinical nutrition.* 2009;28(4):436-444.
213. Maharshi S, Sharma BC, Sachdeva S, Srivastava S, Sharma P. Efficacy of Nutritional Therapy for Patients With Cirrhosis and Minimal Hepatic Encephalopathy in a Randomized Trial. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2016;14(3):454-460 e453; quiz e433.
214. Tandon P, Ismond KP, Riess K, et al. Exercise in cirrhosis: Translating evidence and experience to practice. *Journal of hepatology.* 2018;69(5):1164-1177.
215. Dietrich R, Bachmann C, Lauterburg BH. Exercise-induced hyperammonemia in patients with compensated chronic liver disease. *Scand J Gastroenterol.* 1990;25(4):329-334.
216. Garcia-Pagan JC, Santos C, Barbera JA, et al. Physical exercise increases portal pressure in patients with cirrhosis and portal hypertension. *Gastroenterology.* 1996;111(5):1300-1306.
217. Berzigotti A, Albillos A, Villanueva C, et al. Effects of an intensive lifestyle intervention program on portal hypertension in patients with cirrhosis and obesity: The SportDiet study. *Hepatology.* 2017;65(4):1293-1305.
218. Debette-Gratien M, Tabouret T, Antonini MT, et al. Personalized adapted physical activity before liver transplantation: acceptability and results. *Transplantation.* 2015;99(1):145-150.
219. Roman E, Torrades MT, Nadal MJ, et al. Randomized pilot study: effects of an exercise programme and leucine supplementation in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci.* 2014;59(8):1966-1975.
220. Zenith L, Meena N, Ramadi A, et al. Eight weeks of exercise training increases aerobic capacity and muscle mass and reduces fatigue in patients with cirrhosis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2014;12(11):1920-1926 e1922.
221. Roman E, Garcia-Galceran C, Torrades T, et al. Effects of an Exercise Programme on Functional Capacity, Body Composition and Risk of Falls in Patients with Cirrhosis: A Randomized Clinical Trial. *PloS one.* 2016;11(3):e0151652.
222. Macias-Rodriguez RU, Ilarraza-Lomeli H, Ruiz-Margain A, et al. Changes in Hepatic Venous Pressure Gradient Induced by Physical Exercise in Cirrhosis: Results of a Pilot Randomized Open Clinical Trial. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7(7):e180.

223. Bandi JC, Garcia-Pagan JC, Escorsell A, et al. Effects of propranolol on the hepatic hemodynamic response to physical exercise in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 1998;28(3):677-682.
224. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065-2079.
225. Goodpaster BH, Katsiaras A, Kelley DE. Enhanced fat oxidation through physical activity is associated with improvements in insulin sensitivity in obesity. *Diabetes*. 2003;52(9):2191-2197.
226. Hickman IJ, Jonsson JR, Prins JB, et al. Modest weight loss and physical activity in overweight patients with chronic liver disease results in sustained improvements in alanine aminotransferase, fasting insulin, and quality of life. *Gut*. 2004;53(3):413-419.
227. Konishi I, Hiasa Y, Tokumoto Y, et al. Aerobic exercise improves insulin resistance and decreases body fat and serum levels of leptin in patients with hepatitis C virus. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2011;41(10):928-935.
228. Schoenfeld BJ, Aragon AA, Krieger JW. The effect of protein timing on muscle strength and hypertrophy: a meta-analysis. *J Int Soc Sports Nutr*. 2013;10(1):53.
229. Beale DJ. Evidence inconclusive - comment on article by Schoenfeld et al. *J Int Soc Sports Nutr*. 2016;13:37.
230. Baar K. Training for endurance and strength: lessons from cell signaling. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(11):1939-1944.
231. American College of Sports M, Chodzko-Zajko WJ, Proctor DN, et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41(7):1510-1530.
232. Chen HW, Dunn MA. Arresting frailty and sarcopenia in cirrhosis: Future prospects. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2018;11(2):52-57.
233. Villablanca PA, Alegria JR, Mookadam F, Holmes DR, Jr., Wright RS, Levine JA. Nonexercise activity thermogenesis in obesity management. *Mayo Clin Proc*. 2015;90(4):509-519.
234. Levine J, Melanson EL, Westerterp KR, Hill JO. Measurement of the components of nonexercise activity thermogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281(4):E670-675.
235. Tudor-Locke C, Schuna JM, Jr., Han HO, et al. Step-Based Physical Activity Metrics and Cardiometabolic Risk: NHANES 2005-2006. *Med Sci Sports Exerc*. 2017;49(2):283-291.
236. Tudor-Locke C, Craig CL, Aoyagi Y, et al. How many steps/day are enough? For older adults and special populations. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2011;8:80.
237. Sinclair M, Grossmann M, Hoermann R, Angus PW, Gow PJ. Testosterone therapy increases muscle mass in men with cirrhosis and low testosterone: A randomised controlled trial. *Journal of hepatology*. 2016;65(5):906-913.
238. Yurci A, Yucesoy M, Unluhizarci K, et al. Effects of testosterone gel treatment in hypogonadal men with liver cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2011;35(12):845-854.

239. Nagasue N, Yukaya H, Chang YC, Ogawa Y, Kohno H, Ito A. Active uptake of testosterone by androgen receptors of hepatocellular carcinoma in humans. *Cancer*. 1986;57(11):2162-2167.
240. Kumar A, Davuluri G, deSilva RN, et al. Ammonia lowering reverses sarcopenia of cirrhosis by restoring skeletal muscle proteostasis. *Hepatology*. 2017.
241. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW, Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *The New England journal of medicine*. 1999;341(15):1097-1105.
242. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i-xii, 1-253.
243. Gurney JM, Jelliffe DB. Arm anthropometry in nutritional assessment: nomogram for rapid calculation of muscle circumference and cross-sectional muscle and fat areas. *The American journal of clinical nutrition*. 1973;26(9):912-915.
244. Wang J, Thornton JC, Kolesnik S, Pierson RN, Jr. Anthropometry in body composition. An overview. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;904:317-326.
245. Gomez-Perez SL, Haus JM, Sheean P, et al. Measuring Abdominal Circumference and Skeletal Muscle From a Single Cross-Sectional Computed Tomography Image: A Step-by-Step Guide for Clinicians Using National Institutes of Health ImageJ. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2016;40(3):308-318.
246. de Ledingham V, Vergniol J. Transient elastography (FibroScan). *Gastroenterol Clin Biol*. 2008;32(6 Suppl 1):58-67.
247. Weissenborn K. Psychometric tests for diagnosing minimal hepatic encephalopathy. *Metabolic brain disease*. 2013;28(2):227-229.
248. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *Journal of hepatology*. 2001;34(5):768-773.
249. Romero Gomez M, Cordoba J, Jover R, et al. [Normality tables in the Spanish population for psychometric tests used in the diagnosis of minimal hepatic encephalopathy]. *Medicina clinica*. 2006;127(7):246-249.
250. Romero-Gomez M. Critical flicker frequency: it is time to break down barriers surrounding minimal hepatic encephalopathy. *Journal of hepatology*. 2007;47(1):10-11.
251. Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2007;45(4):879-885.
252. Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Haussinger D. Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 2002;35(2):357-366.
253. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1-85.
254. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985;28(7):412-419.
255. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes*. 2015;33(2):97-111.

256. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285(19):2486-2497.
257. Levine JA, Harris MM, Morgan MY. Energy expenditure in chronic alcohol abuse. *Eur J Clin Invest*. 2000;30(9):779-786.
258. Leevy CM, Moroianu SA. Nutritional aspects of alcoholic liver disease. *Clinics in liver disease*. 2005;9(1):67-81.
259. Chao A, Waitzberg D, de Jesus RP, et al. Malnutrition and Nutritional Support in Alcoholic Liver Disease: a Review. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016;18(12):65.
260. Villalta J, Balleca JL, Nicolas JM, Martinez de Osaba MJ, Antunez E, Pimentel C. Testicular function in asymptomatic chronic alcoholics: relation to ethanol intake. *Alcohol Clin Exp Res*. 1997;21(1):128-133.
261. Addolorato G, Capristo E, Greco AV, Stefanini GF, Gasbarrini G. Influence of chronic alcohol abuse on body weight and energy metabolism: is excess ethanol consumption a risk factor for obesity or malnutrition? *J Intern Med*. 1998;244(5):387-395.
262. Benjamin J, Shasthry V, Kaal CR, et al. Characterization of body composition and definition of sarcopenia in patients with alcoholic cirrhosis: A computed tomography based study. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2017;37(11):1668-1674.
263. Friedrich K, Baumann C, Brune M, et al. Association of serum zinc levels with liver function and survival in patients awaiting liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg*. 2015;400(7):805-811.
264. Sullivan JF, Heaney RP. Zinc metabolism in alcoholic liver disease. *The American journal of clinical nutrition*. 1970;23(2):170-177.
265. McClain CJ, Su LC. Zinc deficiency in the alcoholic: a review. *Alcohol Clin Exp Res*. 1983;7(1):5-10.
266. Rodriguez-Moreno F, Gonzalez-Reimers E, Santolaria-Fernandez F, et al. Zinc, copper, manganese, and iron in chronic alcoholic liver disease. *Alcohol*. 1997;14(1):39-44.
267. Mohammad MK, Zhou Z, Cave M, Barve A, McClain CJ. Zinc and liver disease. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*. 2012;27(1):8-20.
268. Tandon P, Tangri N, Thomas L, et al. A Rapid Bedside Screen to Predict Unplanned Hospitalization and Death in Outpatients With Cirrhosis: A Prospective Evaluation of the Clinical Frailty Scale. *The American journal of gastroenterology*. 2016;111(12):1759-1767.
269. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, et al. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int*. 1997;60(2):148-154.
270. George J, Ganesh HK, Acharya S, et al. Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(28):3516-3522.

271. Pares A, Guanabens N, Alvarez L, et al. Collagen type I α 1 and vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mass in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*. 2001;33(3):554-560.
272. Guanabens N, Cerda D, Monegal A, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2348-2356.
273. Smith DL, Shire NJ, Watts NB, Schmitter T, Szabo G, Zucker SD. Hyperbilirubinemia is not a major contributing factor to altered bone mineral density in patients with chronic liver disease. *J Clin Densitom*. 2006;9(1):105-113.
274. Weinreb M, Pollak RD, Ackerman Z. Experimental cholestatic liver disease through bile-duct ligation in rats results in skeletal fragility and impaired osteoblastogenesis. *Journal of hepatology*. 2004;40(3):385-390.
275. Guanabens N, Pares A, Ros I, et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Journal of hepatology*. 2005;42(4):573-577.
276. Chinnaratha MA, Chaudhary S, Doogue M, McCormick RJ, Woodman RJ, Wigg AJ. Prevalence of hepatic osteodystrophy and vitamin D deficiency in cirrhosis. *Intern Med J*. 2015;45(12):1230-1235.
277. Ensrud KE, Lipschutz RC, Cauley JA, et al. Body size and hip fracture risk in older women: a prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Am J Med*. 1997;103(4):274-280.
278. Crandall CJ, Yildiz VO, Wactawski-Wende J, et al. Postmenopausal weight change and incidence of fracture: post hoc findings from Women's Health Initiative Observational Study and Clinical Trials. *BMJ*. 2015;350:h25.
279. Sinclair M, Grossmann M, Angus PW, et al. Low testosterone as a better predictor of mortality than sarcopenia in men with advanced liver disease. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016;31(3):661-667.
280. Moctezuma-Velazquez C, Low G, Mourtzakis M, et al. Association between Low Testosterone Levels and Sarcopenia in Cirrhosis: A Cross-sectional Study. *Ann Hepatol*. 2018;17(4):615-623.
281. Holt EW, Frederick RT, Verhille MS. Prognostic value of muscle wasting in cirrhotic patients. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2012;10(9):1056; author reply 1056-1057.
282. Blaak E. Gender differences in fat metabolism. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2001;4(6):499-502.
283. Caregaro L, Alberino F, Amodio P, et al. Malnutrition in alcoholic and virus-related cirrhosis. *The American journal of clinical nutrition*. 1996;63(4):602-609.
284. Bertolotti M, Lonardo A, Mussi C, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and aging: epidemiology to management. *World J Gastroenterol*. 2014;20(39):14185-14204.
285. Hong HC, Hwang SY, Choi HY, et al. Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study. *Hepatology*. 2014;59(5):1772-1778.

286. Tessari P. Protein metabolism in liver cirrhosis: from albumin to muscle myofibrils. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. 2003;6(1):79-85.
287. Soros P, Bottcher J, Weissenborn K, Selberg O, Muller MJ. Malnutrition and hypermetabolism are not risk factors for the presence of hepatic encephalopathy: a cross-sectional study. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2008;23(4):606-610.
288. Haussinger D, Roth E, Lang F, Gerok W. Cellular hydration state: an important determinant of protein catabolism in health and disease. *Lancet*. 1993;341(8856):1330-1332.
289. Lim S, Kim JH, Yoon JW, et al. Sarcopenic obesity: prevalence and association with metabolic syndrome in the Korean Longitudinal Study on Health and Aging (KLoSHA). *Diabetes Care*. 2010;33(7):1652-1654.
290. Ioannou GN, Weiss NS, Boyko EJ, et al. Is central obesity associated with cirrhosis-related death or hospitalization? A population-based, cohort study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2005;3(1):67-74.
291. Ayala R, Grande S, Bustelos R, et al. Obesity is an independent risk factor for pre-transplant portal vein thrombosis in liver recipients. *BMC Gastroenterol*. 2012;12:114.
292. Hernandez-Conde M, Llop E, Fernandez-Carrillo C, et al. Visceral fat is associated with cirrhotic portal vein thrombosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019:1-6.
293. Darvall KA, Sam RC, Silverman SH, Bradbury AW, Adam DJ. Obesity and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2007;33(2):223-233.
294. Allman-Farinelli MA. Obesity and venous thrombosis: a review. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(8):903-907.
295. Sugerman H, Windsor A, Bessos M, Wolfe L. Intra-abdominal pressure, sagittal abdominal diameter and obesity comorbidity. *J Intern Med*. 1997;241(1):71-79.
296. Hiraoka A, Michitaka K, Kiguchi D, et al. Efficacy of branched-chain amino acid supplementation and walking exercise for preventing sarcopenia in patients with liver cirrhosis. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2017;29(12):1416-1423.
297. Kitajima Y, Takahashi H, Akiyama T, et al. Supplementation with branched-chain amino acids ameliorates hypoalbuminemia, prevents sarcopenia, and reduces fat accumulation in the skeletal muscles of patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2018;53(3):427-437.
298. Tabaru A, Shirohara H, Moriyama A, Otsuki M. Effects of branched-chain-enriched amino acid solution on insulin and glucagon secretion and blood glucose level in liver cirrhosis. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33(8):853-859.
299. Korenaga K, Korenaga M, Uchida K, Yamasaki T, Sakaida I. Effects of a late evening snack combined with alpha-glucosidase inhibitor on liver cirrhosis. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2008;38(11):1087-1097.
300. Kawaguchi T, Nagao Y, Matsuoka H, Ide T, Sata M. Branched-chain amino acid-enriched supplementation improves insulin resistance in patients with chronic liver disease. *Int J Mol Med*. 2008;22(1):105-112.

301. Kobayashi M, Ikeda K, Arase Y, et al. Inhibitory effect of branched-chain amino acid granules on progression of compensated liver cirrhosis due to hepatitis C virus. *J Gastroenterol.* 2008;43(1):63-70.

ANEXOS

Anexo 1. Tabla adaptada de Tandon y col.²¹⁴

A) Cribado relacionado con la cirrosis	
MELD>20	Evaluación personalizada para determinar si es necesaria la derivación a especialista
Varices de alto riesgo	Asegurar una profilaxis primaria o secundaria adecuada
EH	Optimización médica de la EH antes y durante el ejercicio
Ascitis	Optimizar el manejo médico y la supervisión del cuidador
Plaquetas<20000/μl o Hemoglobina <8g/dl	Ejercicio orientado a evitar caídas y/o lesiones
DM	Pruebas de glucosa antes y después del ejercicio
Tratamiento diurético	Prescribir un tensiómetro para su uso después del ejercicio
B) Problemas con seguridad cardiopulmonar (si alguno de los siguientes está presente, es necesaria evaluación médica especializada)	
Signos y síntomas	Malestar en el pecho con el esfuerzo; falta de aliento; mareos, desmayos; Palpitaciones; claudicación del miembro inferior.
Condiciones médicas pasadas o actuales	Infarto cardíaco; Cirugía cardíaca, cateterización cardíaca o angioplastia coronaria; marcapasos/DAI/ alteración del ritmo; enfermedad cardíaca valvular; insuficiencia cardíaca; trasplante de corazón; cardiopatía congénita; DM; enfermedad renal.
C) Competencia fisiológica global	
Frecuencia cardíaca> 100 o <50; presión arterial sistólica> 160 mmHg o <85; presión arterial diastólica> 110 mmHg o <50 mmHg; saturación de oxígeno <92%	El paciente requiere "aprobación médica" antes de recomendarse ejercicio.
Limitaciones musculoesqueléticas específicas: antecedentes de artritis, hinchazón de las articulaciones o condiciones que limitan la deambulación o las actividades diarias	Debe ser remitido al fisioterapeuta para asesoramiento y tratamiento previo al ejercicio.
Riesgo de caída: antecedente de ≥ 3 caídas en el último año; Hb <8,0 g/dl; EH; Inestabilidad	Ejercicio en posiciones apoyadas para evitar caídas o lesiones.

Anexo 2. Recomendaciones dietéticas realizadas por el Serv. Endocrino.

RECOMENDACIONES GENERALES

- Realice al menos 6 comidas al día.
- El aporte energético deberá ser suficiente para mantener un estado nutricional adecuado. Su médico le indicará la cantidad de calorías que debe consumir al día de forma individualizada.
- No debe restringir la ingesta de proteínas. Al contrario, es recomendable que haga una dieta hiperproteica. La fuente de proteínas debe ser variada. Aunque la proteína de origen animal (huevos, leche, carne y pescados) es más completa que la de origen vegetal (legumbres y cereales), se recomienda que consuma al menos 30g de proteínas de origen vegetal al día. Para ello se recomienda consumir los cereales integrales así como legumbres al menos 2-3 veces a la semana. También es rico en proteínas vegetales la soja, el tofu, la quinoa, el tempeh o el seitan.
- Debe tomar al menos 2-3 raciones de lácteos diarios.
- Debe consumir alimentos ricos en fibra para mantener un hábito deposicional regular diario. Los alimentos ricos en fibra son las frutas, verduras y alimentos integrales.
- Utilice el aceite de oliva como grasa principal, tanto para freír como para aderezar.
- No debe pasar muchas horas en ayunas. Por ello es importante que no olvide tomar al menos 50g de hidratos de carbono complejos antes de acostarse.
- La sal solo debe ser restringida si su médico así se lo indica.
- No debe tomar alcohol.

Confección del menú: para cada toma **elija un alimento de cada uno de los recuadros** que aparecen en la toma correspondiente.

DESAYUNO

200 cc de leche desnatada (1 taza)
2 yogures naturales desnatados
20 g. de pan blanco o integral
15 g. de pan tostado (2 tostadas)
15 g. de cereales
4 galletas tipo María

MEDIA MAÑANA

Fruta:
200 g. de naranja, manzana, melocotón o pera (una pieza grande)
200 g. de ciruelas, albaricoques o mandarinas
300 g. de melón, sandía, pomelo o fresas
100 g. de plátano, uvas, cerezas o higos

COMIDA

Un plato de ensalada Un plato de verdura cocida 300 g. si se trata de escarola, lechuga, endibias, acelga, espinacas, setas, espárragos, coliflor, col, berenjena, calabacín, pimiento, tomate o pepino 150 g. si se trata de judías verdes, alcachofas, coles de brúselas, zanahoria o remolacha	100 g. de patatas 120 g. de guisantes 30 g. de pasta integral: macarrones, spaghetti, sopa 30 g. de arroz integral 40g. de legumbres 40g de pan
100 g de carne de pollo, conejo, ternera, buey, pavo, liebre, perdiz 100 g. de pescado azul (sardina, salmón, arenque, atún, boquerón...) 150g de pescado blanco o marisco * Dos huevos*	Fruta: Igual que a media mañana

MERIENDA

100 cc de leche desnatada (1/2 taza)
1 yogur natural desnatado
20 g. de pan
15 g. de pan tostado (2 tostadas)
15 g. de cereales
4 galletas tipo María

CENA

Igual a comida. El segundo plato (carne o pescado) puede sustituirse dos veces a la semana por:
80 g. de jamón serrano muy magro o
60 g. de jamón de York o
40 g. de embutido* o
80 g. de queso fresco o 160 g. si es desnatado

AL ACOSTARSE

200 cc de leche desnatada (1 taza)
2 yogures naturales desnatados
60g de cereales integrales
60g de pan integral

Menos de 45 Kg. 1500 Kcal. 70 g de proteínas.

Confección del menú: para cada toma **elija un alimento de cada uno de los recuadros** que aparecen en la toma correspondiente.

DESAYUNO

200 cc de leche desnatada (1 taza)
2 yogures naturales desnatados
40 g. de pan blanco o integral
30 g. de pan tostado (4 tostadas)
30 g. de cereales
4 galletas tipo María

MEDIA MAÑANA

Fruta:
200 g. de naranja, manzana, melocotón o pera (una pieza grande)
200 g. de ciruelas, albaricoques o mandarinas
300 g. de melón, sandía, pomelo o fresas
100 g. de plátano, uvas, cerezas o higos

COMIDA

Un plato de ensalada	100 g. de patatas
Un plato de verdura cocida	120 g. de guisantes
300 g. si se trata de escarola, lechuga, endibias, acelga, espinacas, setas, espárragos, coliflor, col, berenjena, calabacín, pimiento, tomate o pepino	30 g. de pasta integral: macarrones, spaguetti, sopa
150 g. si se trata de judías verdes, alcachofas, coles de bruselas, zanahoria o remolacha	30 g. de arroz integral
	40 g. de legumbres
	40g de pan
125 g de carne de pollo, conejo, ternera, buey, pavo, liebre, perdiz	Fruta: Igual que a media mañana
125 g. de pescado azul (sardina, salmón, arenque, atún, boquerón...)	
180 g. de pescado blanco o marisco*	
Dos huevos*	

MERIENDA

100 cc de leche desnatada (1/2 taza)
1 yogur natural desnatado
40 g. de pan
30 g. de pan tostado (4 tostadas)
30 g. de cereales
4 galletas tipo María

CENA

Igual a la comida. El segundo plato (carne o pescado) puede sustituirse dos veces a la semana por:
100 g. de jamón serrano muy magro o
75 g. de jamón de York o
50 g. de embutido* o
100 g. de queso fresco o 200 g. si es desnatado

AL ACOSTARSE

200 cc de leche desnatada (1 taza)
2 yogures naturales desnatados
60g de cereales integrales
60g de pan integral

Confección del menú: para cada toma **elija un alimento de cada uno de los recuadros** que aparecen en la toma correspondiente.

DESAYUNO

200 cc de leche desnatada (1 taza)
2 yogures naturales desnatados
40 g. de pan blanco o integral
30 g. de pan tostado (4 tostadas)
30 g. de cereales
4 galletas tipo María
Fruta:
200 g. de naranja, manzana, melocotón o pera (una pieza grande)
200 g. de ciruelas, albaricoques o mandarinas
300 g. de melón, sandía, pomelo o fresas
100 g. de plátano, uvas, cerezas o higos

MEDIA MAÑANA

40 g de jamón serrano magro
40 g de pechuga de pavo
40 g de atún al natural en lata
20 g de pan blanco o integral
15 g de pan tostado (2 tostadas)

COMIDA

Un plato de ensalada	150 g. de patatas
Un plato de verdura cocida	180 g. de guisantes
300 g. de escarola, lechuga, endibias, acelga, espinacas, setas, espárragos, coliflor, col, berenjena, calabacín, pimiento, Tomate o pepino	45 g. de pasta integral: macarrones, spaghetti, sopa
150 g. de judías verdes, alcachofas, coles de bruselas, zanahoria o remolacha	45 g. de arroz integral
	60 g. de legumbres
	40g de pan
100 g. de carne de pollo, ternera, conejo, buey, pavo, liebre, perdiz	Fruta: Igual que en el desayuno
100 g. de pescado azul (sardina, salmón, arenque, atún, boquerón...)	
125 g. de pescado blanco o marisco*	
Dos huevos*	

MERIENDA

200 cc de leche desnatada (1 taza)
2 yogures naturales desnatados
40 g. de pan
30 g. de pan tostado (4 tostadas)
30 g. de cereales
4 galletas tipo María

CENA

Igual a la comida.
El segundo plato (carne o pescado) puede sustituirse dos veces a la semana por:
100 g. de jamón serrano muy magro o
75 g. de jamón de York o
100 g. de queso fresco o 200 g. si es desnatado

AL ACOSTARSE

200 cc de leche desnatada (1 taza)
2 yogures naturales desnatado
60g de cereales integrales
60g de pan integral

Confección del menú: para cada toma **elija un alimento de cada uno de los recuadros** que aparecen en la toma correspondiente.

DESAYUNO

200 cc de leche desnatada (1 taza)
2 yogures naturales desnatados
40 g. de pan blanco o integral
30 g. de pan tostado (4 tostadas)
30 g. de cereales
4 galletas tipo María
Fruta:
200 g. de naranja, manzana, melocotón o pera (una pieza grande)
200 g. de ciruelas, albaricoques o mandarinas
300 g. de melón, sandía, pomelo o fresas
100 g. de plátano, uvas, cerezas o higos

MEDIA MAÑANA

40 g de jamón serrano magro
40 g de pechuga de pavo
40 g de atún al natural en lata
20 g de pan blanco o integral
15 g de pan tostado (2 tostadas)

COMIDA

Un plato de ensalada	150 g. de patatas
Un plato de verdura cocida	180 g. de guisantes
300 g. de escarola, lechuga, endibias, acelga, espinacas, setas, espárragos, coliflor, col, berenjena, calabacín, pimiento, Tomate o pepino	45 g. de pasta: macarrones, spaguetti, sopa
150 g. de judías verdes, alcachofas, coles de bruselas, zanahoria o remolacha	45 g. de arroz
	60 g. de legumbres
	40g de pan
125 g. de carne de pollo, ternera, conejo, buey, pavo, liebre, perdiz	Fruta: Igual que en el desayuno
125 g. de pescado azul (sardina, salmón, arenque, atún, boquerón...)	
180 g. de pescado blanco o marisco*	
Dos huevos*	

MERIENDA

200 cc de leche desnatada (1 taza)
2 yogures naturales desnatados
40 g. de pan
30 g. de pan tostado (4 tostadas)
30 g. de cereales
4 galletas tipo María

CENA

Igual a la comida.
El segundo plato (carne o pescado) puede sustituirse dos veces a la semana por:
100 g. de jamón serrano muy magro o
75 g. de jamón de York o
100 g. de queso fresco o 200 g. si es desnatado

AL ACOSTARSE

200 cc de leche desnatada (1 taza)
2 yogures naturales desnatado
60g de cereales integrales
60g de pan integral

Confección del menú: para cada toma **elija un alimento de cada uno de los recuadros** que aparecen en la toma correspondiente.

DESAYUNO

200 cc de leche desnatada (1 taza)
2 yogures naturales desnatados
60 g. de pan blanco o integral
45 g. de pan tostado (5 tostadas)
45 g. de cereales sin azúcar
6 galletas tipo María
Fruta:
200 g. de naranja, manzana, melocotón o pera (una pieza grande)
200 g. de ciruelas, albaricoques o mandarinas
300 g. de melón, sandía, pomelo o fresas
100 g. de plátano, uvas, cerezas o higos

MEDIA MAÑANA

40 g de jamón serrano magro
40 g de pechuga de pavo
40 g de atún al natural en lata
40 g de pan blanco o integral
30 g de pan tostado (4 tostadas)

COMIDA

Un plato de ensalada	200 g. de patatas
Un plato de verdura cocida	240 g. de guisantes
300 g. de escarola, lechuga, endibias, acelga, espinacas, setas, espárragos, coliflor, col, berenjena, calabacín, pimiento, Tomate o pepino	60 g. de pasta integral: macarrones, spaguetti, sopa (8 cucharadas en cocido)
150 g. de judías verdes, alcachofas, coles de bruselas, zanahoria o remolacha	60 g. de arroz integral(8 cucharadas en cocido)
	80 g. de legumbres (10 cucharadas en cocido)
	50g de pan
125 g. de carne de pollo, ternera, conejo, buey, pavo, liebre, perdiz	Fruta: Igual que en el desayuno
125 g. de pescado azul (sardina, salmón, arenque, atún, boquerón...)	
180 g. de pescado blanco o marisco*	
Dos huevos*	

MERIENDA

200 cc de leche desnatada (1 taza)
2 yogures naturales desnatados
40 g. de pan
30 g. de pan tostado (4 tostadas)
30 g. de cereales
4 galletas tipo María
40 g de queso fresco
40 g de jamón serrano magro
40 g de pechuga de pavo
40 g de atún al natural en lata

CENA

Igual a la comida.
El segundo plato (carne o pescado) puede sustituirse dos veces a la semana por:
100 g. de jamón serrano muy magro o
75 g. de jamón de York o
100 g. de queso fresco o 200 g. si es desnatado

AL ACOSTARSE

200cc de leche desnatada (1 taza)
2 yogures naturales desnatadas
60g de cereales integrales
60g de pan integral

Confección del menú: para cada toma **elija un alimento de cada uno de los recuadros** que aparecen en la toma correspondiente.

DESAYUNO

200 cc de leche desnatada (1 taza)
2 yogures naturales desnatados
60 g. de pan blanco o integral
50 g. de pan tostado (5 tostadas)
45 g. de cereales sin azúcar
8 galletas tipo María
Fruta:
200 g. de naranja, manzana, melocotón o pera (una pieza grande)
200 g. de ciruelas, albaricoques o mandarinas
300 g. de melón, sandía, pomelo o fresas
100 g. de plátano, uvas, cerezas o higos

MEDIA MAÑANA

40 g de queso fresco
40 g de jamón serrano magro
40 g de pechuga de pavo
40 g de atún al natural en lata
40 g de pan blanco o integral
30 g de pan tostado (4 tostadas)

COMIDA

Un plato de ensalada	200 g. de patatas
Un plato de verdura cocida	240 g. de guisantes
300 g. de escarola, lechuga, endibias, acelga, espinacas, setas, espárragos, coliflor, col, berenjena, calabacín, pimiento, Tomate o pepino	60 g. de pasta: macarrones, spaguetti, sopa (8 cucharadas en cocido)
150 g. de judías verdes, alcachofas, coles de bruselas, zanahoria o remolacha	60 g. de arroz (8 cucharadas en cocido)
125 g. de carne de pollo, ternera, conejo, buey, pavo, liebre, perdiz	80 g. de legumbres (10 cucharadas en cocido)
125 g. de pescado azul (sardina, salmón, arenque, atún, boquerón...)	Pan : 50 g
180 g. de pescado blanco o marisco*	Fruta:
Dos huevos*	Igual que en el desayuno

MERIENDA

200 cc de leche desnatada (1 taza)
2 yogures naturales desnatados
50 g. de pan
30 g. de pan tostado (4 tostadas)
45g. de cereales
6 galletas tipo María
40 g de queso fresco
40 g de jamón serrano magro
40 g de pechuga de pavo
40 g de atún al natural en lata

CENA

Igual a la comida.
El segundo plato (carne o pescado) puede sustituirse dos veces a la semana por:
100 g. de jamón serrano muy magro o
75 g. de jamón de York o
50g. de embutido* o
100 g. de queso fresco o 200 g. si es desnatado

AL ACOSTARSE

200 cc de leche desnatada (1 taza)
2 yogures naturales desnatados
60g de cereales integrales
60g de pan integral

RECOMENDACIONES: TABLA DE EJERCICIOS PARA PACIENTES CON SARCOPENIA

- ❖ Estos ejercicios debe realizarlos al menos 3 días a la semana.
- ❖ Calentamiento 10 minutos en bicicleta con resistencia leve o caminar a paso rápido.
- ❖ Los ejercicios serán libres (sin peso), con lastre o pesas que se pondrán en función de la fuerza del paciente.

Se realizarán 3 series de 10 repeticiones con pausa de un minuto entre cada serie, si es capaz de conseguir 10 repeticiones sin fatiga del músculo se subirá de peso (medio kilo)

- Decúbito supino:

- 1.- Posición de partida: piernas flexionadas a 90º y caderas flexionadas a 45º llevar las rodillas al pecho (para psoas y abdominales)
- 2.- Posición de partida: piernas flexionadas, caderas flexionadas a 45º y pies apoyados en el suelo, levantar los glúteos del suelo (glúteo mayor)
- 3.- Posición de partida: se empieza con abducción de hombro codos estirados y se termina con aducción de hombro (pectoral mayor)
- 4.- Posición de partida: hombro flexionado a 90º y codo flexionado a 90º estirar el codo (tríceps)

- Ejercicios de pie

- 5.- posición de partida: hombros relajados, brazos pegados al cuerpo, codo estirado y antebrazo en supinación se flexiona el codo (bíceps)
- 6.- Levantarse y sentarse de una silla

Anexo 4. Registros alimentarios y de actividad física.

Instrucciones sobre cómo rellenar el registro alimentario

- El objetivo de este registro es obtener la máxima información sobre lo que usted come y bebe normalmente.
- Recuerde que esta información es muy importante para optimizar los resultados del estudio en el que usted está participando
- Es conveniente rellenar el registro justo cuando termina de comer y/o beber, de lo contrario, puede olvidarse de detalles que pueden ser importantes
- Intente ser lo más preciso y detallado posible. Para describir la ración del alimento que usted come o bebe, puede ser útil que utilice medidas caseras ó o si lo prefiere, puede pesar el alimento. También puede fijarse en el peso de los alimentos que está en el envase o etiquetado para orientarse.
- También es importante que describa las características del alimento o bebida elegido. Por ejemplo si consume leche, sería interesante que especifique si es entera, semidesnatada o desnatada y si es además, enriquecida en calcio o no. Cuanto más detalle nos de del alimento, mejor estimaremos las calorías que usted está consumiendo.
- Es importante que uno de los días que describa en el registro sea en día festivo, ya que puede ser diferente a los demás días
- Estas medidas de uso habitual le pueden ser útiles:

1 vaso/ 1 taza= 200cc	1 cucharada postre de proteínas = 3g	1 patata un poco más grande que un huevo = 100g	1 c.s de arroz = 20-25g
1 loncha fina: 20-30g	1 cucharada sopera de proteínas = 5g	1 cucharada sopera de aceite = 10g	1 manojito (mano cerrada) de pasta de sopa = 20-25g

Ejemplo de cómo rellenar este cuestionario de la forma mas precisa posible:

Si **Desayuna:** medio vaso de leche con un bocadillo de jamón
Por la tarde: 1 yogur desnatado

Lo registraremos de la siguiente manera:

Alimentos/ Bebidas consumidas	Modo de preparación	Cantidad (medida casera o g.)	No rellenar Observaciones
Desayuno. Hora inicio: 8:00 Hora fin :8:25 Lugar: Casa			
Leche desnatada enriquecida en calcio	-	Una taza grande (300cc)	
Pan/ tomate/ aceite	---	80/untado/ 1 cucharada sopera	
Jamón serrano		2 lonchas finas (60g)	
Desayuno 2.: Hora inicio: 9:30 Hora fin :12:15 Lugar: Casa			
1 yogur desnatado sabores con trozos	-	Una unidad	

INICIALES:

DÍA: 1

FECHA:

Alimentos/ Bebidas consumidas	Modo de preparación	Cantidad (medida casera o g.)	No rellenar
Desayuno . Hora inicio: Hora fin : Lugar:			
Media mañana. Hora inicio: Hora fin : Lugar:			
Comida . Hora inicio: Hora fin : Lugar:			
Merienda . Hora inicio: Hora fin : Lugar:			
Cena . Hora inicio: Hora fin : Lugar:			

INICIALES:

--	--	--

 SEMANA:

--

 FECHA inicio:

--	--	--	--	--	--	--	--

Instrucciones sobre cómo rellenar el registro de actividad física

- El objetivo de este registro es obtener la máxima información sobre la actividad física que realiza semanalmente.
- Recuerde que esta información es muy importante para optimizar los resultados del estudio en el que usted está participando
- Es conveniente rellenar el registro al final de cada día, de lo contrario, puede olvidarse de detalles que pueden ser importantes
- Intente ser lo mas preciso y detallado posible (tipo de ejercicio o movimiento, duración, intensidad).

EJEMPLO:

Si el lunes he ido andando al supermercado cercano por la mañana, por la tarde ha hecho la sesión de entrenamiento dirigido y por la noche no ha hecho ninguna actividad, lo registraremos de la siguiente manera:

FECHA	Momento del día (mañana, tarde, noche)	Tipo de actividad y su intensidad	Duración	Observaciones
Lunes 8/02/2016	Mañana	Andar despacio	10 minutos	
	Tarde	Entrenamiento dirigido	50 minutos	
	Noche	---	---	

FECHA	Momento del día (mañana, tarde, noche)	Tipo de actividad y su intensidad	Duración	Observaciones
Lunes	Mañana			
	Tarde			

INICIALES:

--	--	--

 SEMANA:

--

 FECHA inicio:

--	--	--	--	--	--	--	--

	Noche			
Martes	Mañana			
	Tarde			
	Noche			
Miercoles	Mañana			
	Tarde			
	Noche			
Jueves	Mañana			
	Tarde			
	Noche			

FECHA	Momento del día (mañana, tarde, noche)	Tipo de actividad y su intensidad	Duración	Observaciones
Viernes	Mañana			
	Tarde			
	Noche			
Sabado	Mañana			
	Tarde			
	Noche			

Anexo 5. Modelo a rellenar por el investigador.

CARACTERIZACIÓN

Comorbilidades

DM	SI	NO
Insulina/ADO	SI	NO
HTA	SI	NO
Antihipertensivos	SI	NO
Anticoagulantes	SI	NO
Diuréticos	SI	NO
Profilaxis PBE	SI	NO
Tratamiento EH lactulosa	SI	NO
Tratamiento EH rifaximina	SI	NO

Cirrosis hepática

Etiología	Descompensa. previa	
Child-Pugh	Tipo descompen.	
MELD	Ingreso previo	
Lista TH	Fecha ingreso/...../.....
Fibroscan	Infección previa	
HTP ecografía	Fecha infección/...../.....
TVP previa	Hepatocarcinoma	
TVP actual		
V. esofágicas	Fecha diagnostico/...../.....
Betabloq	Nº/ Tamaño LOEs/..... cm

Antropometría

Peso	Pliegue cutáneo tripceps
Talla	Circunferencia brazo
IMC	Circunferencia cintura
	Circunferencia cadera

Bioimpedanciometría

--

Valoración Global Subjetiva

A
B
C

Sarcopenia

Handgrip	
MAMC (cm)	

Analítica

Glucosa	Albúmina
Insulina	Proteínas
HOMA	Glucagón
Urea	Vitamina A/ D/.....
Creatinina	Calcio
Colesterol	Vitamina B12
Colesterol HDL	Fósforo/Zn/Mg
Colesterol LDL	PCR
Trigliceridos	
Hb/Hto/VCM	
Leuco.	
INR/Act/TTPa	

Imagen

Diámetro psoas

AM

SATI/VATI

Densitometría ósea

Test EHM

Test psicométrico

Flicker

EHM

SARCOPENIA

SI*

☐

NO

☐

*Condiciones:

- Handgrip: M <14 Kg, H <24 Kg
- MAMC: M <19.9 cm, H <21.1 cm
- D. Psoas: M < 42 cm²/m², H < 50 cm²/m²

Anexo 6. Aprobación Comité de ética.



**D^a. CRISTINA AVENDAÑO SOLÁ, PRESIDENTA DEL COMITÉ ETICO DE
INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA DE MADRID**

C E R T I F I C A

Que dicho Comité ha evaluado el proyecto de investigación titulado:

**“CARACTERIZACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN EL PACIENTE CON
CIRROSIS HEPÁTICA E IMPACTO DE UNA INTERVENCIÓN NUTRICIONAL CON
SUPLEMENTOS NUTRICIONALES VS. TRATAMIENTO ESTÁNDAR EN EL
SUBGRUPO DE PACIENTES CON SARCOPENIA”.**

a solicitud del Dr. José Luis Calleja Panero del Servicio de Gastroenterología del Hospital Universitario Puerta Hierro Majadahonda, considerando que su planteamiento global es aceptable desde el punto de vista metodológico y ético. Acta nº 11.17.

En Majadahonda, a 12 de junio de 2017

**Hospital Universitario
Puerta de Hierro
Majadahonda
SaludMadrid
Comunidad de Madrid
Comité Ético de Investigación
Clínica**

Fdo.: Dra. Avendaño Solá
Presidenta del CEIm

ZONA NOROESTE
C/ Joaquín Rodrigo, 2
28222 Majadahonda / Madrid
Tel.: 91 191 60 00
Fax: 91 373 05 35



Anexo 7. Consentimiento informado



Hoja de consentimiento informado para el estudio

“CARACTERIZACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN EL PACIENTE CON CIRROSIS HEPÁTICA E IMPACTO DE UNA INTERVENCIÓN NUTRICIONAL CON SUPLEMENTOS NUTRICIONALES vs. TRATAMIENTO ESTÁNDAR EN EL SUBGRUPO DE PACIENTES CON SARCOPENIA”

Estimado Sr./Sra.

Nos dirigimos a usted para informarle de un proyecto de investigación sobre cirrosis hepática en el que se le invita a participar. Para ello le rogamos que lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que puedan surgir. Puede consultar su decisión con las personas que considere oportuno. Finalmente si desea participar, por favor, firme la autorización y entréguesela a su médico. Gracias por adelantado.

Participación voluntaria:

Debe saber que su participación en este proyecto es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

Objetivos del estudio:

Se ha evidenciando que existe una elevada prevalencia de malnutrición en el paciente con cirrosis hepática. Existen diferentes tipos de malnutrición, pérdida de masa muscular (sarcopenia), disminución de la masa grasa (malnutrición calórica), o ambas situaciones (caquexia). Además el paciente con sobrepeso u obesidad también puede presentar sarcopenia. Se ha evidenciando que todos estos tipos de malnutrición pueden tener implicaciones pronósticas.

Por ellos, hemos diseñado el protocolo de estudio en el que le proponemos participar. Nuestra intención es caracterizar adecuadamente los diferentes tipos de malnutrición

(sarcopenia, malnutrición calórica, caquexia) en el paciente con cirrosis hepática, y evaluar el impacto que pueda tener la intervención terapéutica en los pacientes con sarcopenia.

El responsable del estudio es el Dr José Luís Calleja Panero.

¿Qué significa participar en el estudio?

La participación en el estudio no influirá en el seguimiento ni en el control de la enfermedad por su médico habitual. Los datos que se requieran serán tomados de su historia clínica, y el manejo de la información seguirá un proceso de codificación.

También necesitaremos realizar una extracción de sangre para evaluar marcadores de malnutrición que se enviarán al laboratorio de Bioquímica de nuestro hospital. La obtención de muestras de sangre se hará coincidir con una extracción con motivos asistenciales.

Además, realizaremos una evaluación de malnutrición a través de diversos métodos validados por la Sociedad Europea de Endocrinología y Nutrición (SEEN), entre ellos: evaluación antropométrica, test de valoración global subjetiva.. no precisando la realización de ninguna prueba invasiva o sujeta a complicaciones graves. Si usted es diagnosticado de sarcopenia, será aleatorizado (asignado al azar) a uno de los 2 grupos de tratamiento: intervención terapéutica basada en recomendaciones nutricionales y de actividad física llevadas a cabo por un experto ó lo previamente descrito junto con suplementos nutricionales de aminoácidos de cadenas ramificadas (Hepatic NM, 100g -1 sobre-al día).

Beneficios y riesgos derivados de su participación en el estudio.

Colaborando con nosotros está ayudando a plantear nuevas estrategias terapéuticas para el manejo de la cirrosis.

La participación en el proyecto no le proporcionará ningún otro beneficio personal. Tanto los resultados como los datos personales no serán comercializados bajo ningún concepto. No existe riesgo alguno por participar en el estudio.

Coste para el paciente:

La participación en este estudio no le ocasionará ningún coste.

Confidencialidad de datos:

De acuerdo a la Ley Orgánica 15/1999, del 13 de Diciembre, sobre la Protección de Datos de Carácter Personal, usted puede ejercer el derecho de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos sin necesidad de especificar el motivo del acto, para lo cual deberá

dirigirse a su médico del estudio. Sin embargo, no tendrá acceso a resultados de carácter personal derivados del estudio, a no ser que usted los requiera explícitamente.

Los datos de investigación sólo serán accesibles al personal específicamente autorizado dedicado al proyecto de investigación.

Revocación del consentimiento informado:

Si usted decide firmar este consentimiento, podrá también revocarlo libremente.

Por favor, pregunte al personal sanitario responsable que le ha comunicado esta información cualquier duda que pueda tener, ahora o en el futuro, en relación a este consentimiento informado.

Muchas gracias por su colaboración.

Unidad de Hepatología. Servicio Gastroenterología y Hepatología.

Declaración de Consentimiento

Yo,, manifiesto que ha sido informado/a sobre los fundamentos y objetivos del proyecto de investigación titulado **“Caracterización del estado nutricional en el paciente con cirrosis hepática e impacto de una intervención nutricional y de ejercicio físico en el subgrupo de pacientes con sarcopenia”**

He sido informado/a de que mis datos personales serán protegidos e incluidos en un fichero que deberá estar sometido a y con las garantías de la ley 15/1999 de 13 de diciembre.

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a participar en este proyecto de investigación

Fecha.....

Firmado

El paciente

El médico

HOJA DE INFORMACIÓN.

DONACIÓN DE MUESTRAS EXCEDENTE DE PROCESO ASISTENCIAL AL BIOBANCO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO-MAJADAHONDA (HUPH-M)

El **Biobanco HUPH-M** es un departamento donde se conservan muestras biológicas (tejidos, ADN y otros derivados) con las adecuadas garantías de seguridad y confidencialidad, con el fin de utilizarlas en la investigación de las enfermedades y contribuir a la obtención de conocimientos para mejorar el tratamiento de los pacientes. El Biobanco HUPH-M cuenta con medios necesarios para el procesamiento y la conservación de muestras biológicas.

Conforme recoge la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, de 3 de Julio de 2007, (LIB) y el Real Decreto (RD) 1716/2011 por el que se regula el funcionamiento de los Biobancos, se solicita su autorización escrita para la donación gratuita y el almacenamiento en el Biobanco HUPH-M, del sobrante/excedente de su/s muestra/s biológica/s obtenidas para el diagnóstico de su enfermedad, así como los datos asociados a la misma, con el fin de utilizar dicho sobrante en investigación biomédica.

Su muestra será **almacenada por un tiempo indefinido**, durante el cual estará disponible para la realización de diferentes proyectos de investigación del propio centro o de otros centros que lo soliciten. Asimismo, se informa que la muestra **podrá ser cedida a terceros**, tanto a nivel comunitario como a terceros países no comunitarios, para su uso en investigación biomédica. En cualquiera de los casos, el Biobanco tomará las medidas necesarias para garantizar la confidencialidad de su información personal. Se garantiza también que los proyectos de investigación para los que se ceden deberán pasar favorablemente la revisión de los Comités Ético y Científico.

Su colaboración en esta **donación es completamente voluntaria** y no supone ningún gasto adicional para usted. Por otra parte la donación tiene por disposición legal carácter altruista, por lo que usted no obtendrá ni ahora ni en el futuro **ningún beneficio económico** por la misma. No está previsto compensarle por los productos desarrollados a partir de esta investigación. En todo caso, usted renuncia a cualquier beneficio económico que pudiera corresponderle en el futuro y que sea renunciante.

Su participación tampoco supondrá **ningún riesgo o molestia adicional** para usted, ya que no se realizará ninguna prueba o intervención distinta de aquella en la que se obtiene la muestra, de tal manera que únicamente va a autorizar la investigación con muestras sobrantes, que de otra forma se desecharían, y su incorporación a un Biobanco.

En cualquier caso, usted **podrá revocar en cualquier momento su consentimiento**, solicitando la destrucción o anonimización de las muestras (destrucción del código que vincula la muestra con su identidad). Esta revocación no tendría ningún efecto sobre su tratamiento médico futuro y su muestra dejaría de formar parte del Biobanco, aunque los datos obtenidos hasta ese momento sí formarían parte de la misma.

Cuando Ud. consienta, **su muestra será sometida a un proceso de disociación**, es decir, sólo será identificado por un número y/o un código, constanding todos sus datos debidamente codificados. De esta manera, el excedente de muestra cedido y sus datos asociados serán identificados por un código de modo que los investigadores nunca conocerán su identidad; sin embargo, sí podrán tener acceso a otros datos como su sexo o edad, manteniendo la confidencialidad conforme a la legislación vigente en materia de protección de datos de carácter personal. Los resultados de los estudios llevados a cabo pueden ser publicados en revistas científicas, sin que ello suponga la revelación de ningún dato personal que pueda llegar a identificarle.

De igual modo, se le informa que sus **datos personales serán incorporados a un fichero automatizado de carácter confidencial**, debidamente inscrito en la Agencia Española de Protección de Datos, con la finalidad de gestionar el Biobanco, conforme a los términos establecidos en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, pudiendo ejercer en cualquier momento los derechos de acceso, rectificación, cancelación u oposición al tratamiento de información descrito en líneas anteriores, reconocidos por la citada normativa en materia de protección de datos de carácter personal, poniéndose para ello en contacto con el Centro en la siguiente dirección:

BIOBANCO HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO-MAJADAHONDA. C/ Joaquín Rodrigo, 2
Edificio Laboratorios, planta 3 - 28222 Majadahonda – Madrid (biobanco@idiphim.org)

Si en futuras investigaciones se desprendiesen datos que pudieran ser tanto clínica como genéticamente relevantes para su salud, o la de su familia, Ud. **debe decidir si quiere recibir o no dicha información**, para lo que deberá cumplimentar el correspondiente apartado que se recoge en la hoja de consentimiento (firmas) posterior. Si Ud. no deseara recibir dicha información y, siempre que fuera necesario según criterio del médico o investigador responsable, para evitar un perjuicio para su salud o la de sus familiares, se informará a un representante, previa consulta a los correspondientes Comités de Ética, limitándose la comunicación a los datos estrictamente necesarios para evitar dichos perjuicios.

Finalmente, si se produjese un eventual cierre del Biobanco HUPH-M o la revocación de la autorización para su constitución y funcionamiento, la información sobre el destino de sus muestras estará a su disposición en el Registro Nacional de Biobancos para Investigación Biomédica, para que Ud. pueda manifestar su conformidad o disconformidad con el destino previsto para las muestras, todo ello sin perjuicio de la información que recibiría por escrito antes de otorgar su consentimiento para la obtención y utilización de la muestra.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

DONACIÓN DE MUESTRAS EXCEDENTE DE PROCESO ASISTENCIAL AL BIOBANCO DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO-MAJADAHONDA (HUPH)

Nombre y apellidos del donante.....

DNI.....

Edad.....

Persona del centro que informa.....

DNI.....

El abajo firmante autoriza al **Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda** a que el material biológico **sobranante de las pruebas que se le han realizado o se le van a realizar como parte del actual proceso asistencial** sea incorporado en el Biobanco HUPH-M y que sea cedido desde el mismo con la finalidad de llevar a cabo proyectos de investigación biomédica, siempre que éstos cuenten con la obligada aprobación del Comité de Ética de Investigación competente. Esta autorización la concede tras haber sido informado verbalmente y haber leído la **HOJA DE INFORMACIÓN** adjunta.

En caso de menor o incapacitado (rellenar y firmar por el representante legal o tutor)*

Nombre y apellidos del representante.....

DNI.....

Relación con el donante.....

Se me ha informado que, llegada la mayoría de edad de mi representado, este tendrá derecho a revocar o modificar este consentimiento, para lo cual deberá estar debidamente informado. En caso de que no ejerza dicho derecho, se considerará que el actual documento sigue vigente.

AUTORIZACIÓN DE INFORMACIÓN

-Autorizo a que el excedente de muestra utilizado para diagnóstico y la información clínica asociada se utilice para investigación en los términos recogidos en la Hoja de Información

SÍ ☐ **NO** ☐

-Autorizo que se me comunique la información importante para mi persona o la de mis familiares derivada de la investigación

Teléfono o E-mail de contacto:.....

-Autorizo a ser contactado en el caso que se necesite más información para cualquier proyecto en el que se utilicen mis muestras

SÍ ☐ **NO** ☐

Teléfono o E-mail de contacto:.....

- *Persona autorizada para contacto.....*

-Autorizo a anonimizar, y no destruir, mi muestra en caso de revocación del presente asentimiento

SÍ ☐ **NO** ☐

SÍ ☐ **NO** ☐

DONANTE

Firma

PERSONA QUE INFORMA

Firma

***REPRESENTANTE / TUTOR**

Firma

En, a de de 20.....